

**ZYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN
IN DER UROLOGIE:
DIAGNOSTISCHE TREFFSICHERHEIT UND PROBLEMATIK
BEI DER KLINISCHEN HANDHABUNG**

EVA WICHMANN

1986

Aus der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-
Universität München
(Direktor: Professor Dr. E. Schmiedt)

ZYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN IN DER UROLOGIE:
DIAGNOSTISCHE TREFFSICHERHEIT UND PROBLEMATIK BEI
DER KLINISCHEN HANDHABUNG

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva Wichmann

aus München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. D. Jocham

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.86

Inhaltsverzeichnis: Seite

A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Allgemeiner Teil	2
1. Das Prostatakarzinom	2
1.1 Epidemiologie	2
1.2 Histopathologie	3
1.3 Klinik des Prostatakarzinoms	5
1.3.1 Klinische Stadieneinteilung (Staging)	5
1.3.2 Klinische Symptomatik	6
1.4 Klinische Diagnostik des Prostata- karzinoms	7
1.4.1 rektaler Tastbefund	7
1.4.2 Stanzbiopsie	8
1.4.3 Metastasierung	9
1.4.4 Bedeutung der Serum-Phosphatasen	10
1.5 Therapiemöglichkeiten beim Prostata- karzinom	11
1.5.1 engmaschige klinische Kontrollen ohne sonstige Behandlung	11
1.5.2 radikale Prostatektomie	12
1.5.3 Strahlentherapie	13
1.5.4 kontrase sexuelle Therapie	14
1.5.4.1 Orchiektomie und Östrogentherapie	15
1.5.4.2 antiandrogene Therapie	16
1.5.5 Chemotherapie	17
2. Das Harnblasenkarzinom	18
2.1 Epidemiologie	18
2.2 Ätiologie	19
2.3 Pathologie und Histologie	20
2.4 Klinik des Blasenkarzinoms	23
2.4.1 Klinische Stadieneinteilung	23
2.4.2 Klinische Symptomatik	24
2.5 Klinische Diagnostik	25
2.6 Therapiemöglichkeiten beim Blasen- karzinom	27

	Seite
2.6.1 Therapie der oberflächlichen Blasentumoren	27
2.6.2 Therapie der infiltrierenden Blasentumoren	29
C. Spezieller Teil	32
3. Prostatazytologie	32
3.1 Geschichtlicher Überblick	32
3.2 Die Technik der Feinnadelbiopsie nach Franzén	33
3.3 Technische Aufarbeitung des Aspira- tionsmaterials	35
3.4 Zytologisch differenzierbare Krank- heitsbilder	36
3.4.1 Normales oder hyperplastische Prostatagewebe	36
3.4.2 Prostatitis	37
3.4.3 Prostatakarzinom	38
3.4.4 zytologisch-morphologische Verände- rungen beim hormonbehandelten Prostatakarzinom	44
4. Urinzytologie	47
4.1 Geschichtlicher Überblick	47
4.2 Materialgewinnung und -verarbeitung bei der Urinzytologie	48
4.3 Zytologisch differenzierbare Krankheits- bilder	50
4.3.1 Zytologie des normalen Übergangs- epithels	51
4.3.2 Zytologisches Bild bei Zystitis	52
4.3.3 Zytologisches Bild bei Bilharziose	53
4.3.4 Zytologisches Bild bei urothelialen Tumoren	54
4.3.4.1 Das Papillom	54
4.3.4.2 Tumor Grad I	54
4.3.4.3 Tumor Grad II	55
4.3.4.4 Tumor Grad III	57

	Seite
4.3.5 zytologisches Bild bei Zytostatika-Therapie	58
5. Bewertung der zytologischen Diagnostik im Querschnitt der aktuellen Literatur	59
5.1 Die Prostatazytologie	59
5.1.1 Das Malignitätsgrading beim Prostatakarzinom	60
5.1.2 Die Verlaufskontrolle beim hormonbehandelten Karzinom	63
5.1.3 Spärliches Untersuchungsmaterial und unbrauchbare Präparate: technische Probleme bei der Prostatazytologie	65
5.2 Die Urinzytologie	66
D. Klinischer Teil	71
6. Prostatazytologie	71
6.1 Material und Methode	71
6.2 Das unbrauchbare Präparat	75
6.2.1 Methode	75
6.2.2 Ergebnisse	75
6.3 "Spärliches Material"	77
6.3.1 Methode	77
6.3.2 Ergebnisse	78
6.4 Normalbefunde	84
6.4.1 Methode	84
6.4.2 Ergebnisse	85
6.5 Prostatitis	88
6.5.1 Methode	88
6.5.2 Ergebnisse	88
6.6 "Suspekte Zellveränderungen"	90
6.6.1 Methode	90
6.6.2 Ergebnisse	90
6.7 Das Prostatakarzinom	92
6.7.1 Methode	92
6.7.2 Ergebnisse	93

	Seite
6.7.2.1 Neudiagnostizierte Karzinome	93
6.7.2.1.1 Differenzierungsgrad	93
6.7.2.1.2 Korrelation des Differenzierungs- grades mit dem rektalen Tastbe- fund	96
6.7.2.1.3 Detaillierte morphologische Be- fundbeschreibung	106
6.7.2.1.4 Differenzierungsgrad, Laborbe- funde u. Metastasierung	101
6.7.2.2 Übereinstimmung zytologischer Befunde	103
6.7.2.3 Der therapeutische Hormoneffekt in Abhängigkeit von der Dauer der Behandlung	104
6.8 Diskussion	109
7. Urinzytologie	120
7.1 Material und Methode	120
7.2 Vergleichende zytologische u.histo- logische Untersuchungen unter Einbe- ziehung des makroskopischen Befundes	123
7.2.1 Blasenkarzinom	124
7.2.1.1 Zugehöriger Zystoskopiebefund	127
7.2.2 Fälle mit zytologischem Verdacht auf eine Tumorerkrankung	128
7.2.2.1 Zugehöriger Zystoskopiebefund	131
7.2.3 Treffsicherheit der Urinzytologie in Abhängigkeit vom Tumordiff.-Grad	132
7.2.4 Urinzytologie und lokale Zytostati- kabelhandlung	138
7.2.5 Zytologische Erkennung eines Tumor- rezidivs	139
7.3 "Suspekte Zellveränderungen"	141
7.4 Diskussion	147
E. Zusammenfassung	155
Literaturverzeichnis	159

A. Einleitung und Problemstellung

In den letzten Jahren haben zytologische Untersuchungsverfahren in der Urologie zunehmende Bedeutung erlangt.

In der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München werden seit 1970 zytologische Untersuchungen der Prostata und des Urins zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle von Entzündungen und Tumorerkrankungen durchgeführt. Insgesamt wurden im Zeitraum von Januar 1970 bis April 1983 bei der Prostatazytologie 8052 Befunde an 6052 Patienten und bei der Urinzytologie 3251 Befunde an 1869 Patienten erhoben.

Anhand dieses großen Krankengutes soll im folgenden die klinische Relevanz zytologischer Untersuchungsverfahren in der Urologie beurteilt werden.

B. Allgemeiner Teil

1. Das Prostatakarzinom

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom im Urogenitaltrakt des Mannes. Die Inzidenzberechnung des Krebsregisters in Baden-Württemberg im Jahre 1977 (eine bundesweite Aufstellung existiert nicht) stellt das Prostatakarzinom an 2.Stelle unter den bösartigen Erkrankungen beim Mann.

Es nimmt mit steigendem Alter stark zu und wird bei den 70-jährigen zum häufigsten männlichen Tumor überhaupt (6).

Die Mortalität liegt aber wesentlich niedriger, weil die meisten Männer nicht am Prostatakarzinom, sondern an anderen Krankheiten versterben.

Inzidenz, Mobidität und Mortalität sind ethnisch sehr verschieden (82).

Im Autopsiematerial von Männern, die an anderen Ursachen als dem Prostatatumor gestorben waren, fand sich nach einer neueren Untersuchung bei 46% der über 45-jährigen histologisch ein Prostatakarzinom (20, 117). Diese hohe Inzidenz steht aber nur einem Bruchteil von Fällen gegenüber, in denen das Karzinom klinisch manifest wird, nämlich 262:1 entsprechend 0,38% (20). Das klinisch nicht manifeste, latente Karzinom unterscheidet sich vom manifesten Tumor wohl vor allem durch eine geringere biologische Aktivität und damit geringere Wachstumstendenz bei höherer Differenzierung (42, 94).

Trotzdem besteht zwischen der Häufigkeit der latenten und der klinisch manifesten Karzinome ein deutlicher Zusammenhang. Hierfür spricht, dass die latenten Karzinome öfter in den Ländern anzutreffen sind, in denen auch die Tumormortalität hoch ist (117).

1.2 Histopathologie

Das Prostatakarzinom entwickelt sich meist subkapsulär in der Peripherie der Prostata (73).

Histologisch sind mehrere Karzinomtypen unterscheidbar:

mit 97% am häufigsten ist das Adenokarzinom, das aus dem drüsigen Anteil der Prostata hervorgeht. Die restlichen 3% unterteilen sich in seltene Fälle wie Plattenepithel-, Gallertkarzinom sowie endometrioiden und Transitionalzell-Neoplasien (21).

Beim Adenokarzinom unterscheidet man histologisch zusätzlich den uniformen und den pluriformen Typ: der uniforme ist strukturell gleichmäßig aufgebaut, während der pluriforme Typ verschiedene Differenzierungsgrade umfasst und ausserdem ein Nebeneinander von glandulären, cribriformen und anaplastischen Strukturmustern in variablem Ausmaß aufweisen kann.

CASTENDIECK und BRESSEL fanden bei einer histologischen Auswertung von 165 Prostatakarzinomen nach radikaler Prostatektomie die pluriform strukturierten Karzinome mit 72% weitaus in der Überzahl (59).

Bei der Diagnose ist für die Klinik stets der niedrigste Differenzierungsgrad führend, da er mit der schlechtesten

Prognose für den Krankheitsverlauf maßgeblich ist (24). Die Einordnung des histologischen Bildes in einen bestimmten Differenzierungsgrad erfolgt nach einer von BÜCKING und SOMMERKAMP 1980 (15) durchgeführten Studie, die sowohl strukturelle Gesichtspunkte als auch - ebenso wie das zytologische Grading - das Ausmaß der Kernaplasie berücksichtigt. So werden den hochdifferenzierten, wenig differenzierten, cribriformen bzw. soliden Prostatakarzinomen jeweils Bewertungsziffern zwischen 0 und 3 zugeordnet, und den gleichzeitig vorhandenen geringen, mäßigen oder starken Kernaplasien die Zahlen von 0 - 2. Durch Addition der Bewertungsziffern errechnet sich dann der jeweilige Malignitätsgrad, wobei die Summe von 0 - 1 dem Malignitätsgrad I, die Summe von 2 - 3 dem Malignitätsgrad II und die Summe von 4 - 5 dem Malignitätsgrad III entsprechen (80). Nach den Untersuchungen von HOHBACH und DHOM (1979) (49) bestehen im übrigen Beziehungen zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad und dem klinischen Stadium: so finden sich z.B. bei den lokal infiltrierenden Tumoren vorwiegend niedrig differenzierte Karzinome.

Der gleichmäßige Anteil von niedrig differenzierten Tumoren in allen Altersgruppen spricht gegen die Vermutung, dass das gering differenzierte Karzinom in jedem Fall aus einem hoch differenzierten entsteht (49, 59).

Auf die zytologische Klassifizierung (Grading), die vorrangig den Grad der zellulären Anaplasie beurteilt, wird ausführlich im Kapitel 3 eingegangen.

1.3 Klinik des Prostatakarzinoms

1.3.1 Klinische Stadieneinteilung (Staging)

Der klinischen Stadieneinteilung der Prostatakarzinome liegt die TNM-Klassifikation der UICC von 1979 (108) zugrunde. Sie beschreibt folgende Kategorien, an die sich auch die vorliegende Arbeit hält:

- T = die lokale Ausdehnung des Primärtumors
- TO kein tastbarer Tumor (Zufallsbefund bei Operation o.ä.)
 - T1 intrakapsulärer Tumor, von normaler Drüse umgeben
 - T2 Tumor auf Drüse beschränkt, aber Konturverformung d. Drüse
 - T3 Tumorausbreitung über die Kapsel, mit oder ohne Befall des Sulcus und/oder der Samenblasen
 - T4 Fixierter Tumor oder Ausbreitung auf benachbarte Strukturen
- N = Ausmaß der Metastasierung in den Lymphknoten
- NO kein Anhalt für Befall der regionären Lymphknoten
 - N1 einzelner, homolateraler regionärer Lymphknoten befallen
 - N2 kontra- oder bilaterale oder multiple regionäre Lymphknoten befallen
 - N3 fixierter regionärer Lymphknoten
 - N4 Befall juxta-regionärer Lymphknoten
- M = Ausmaß der Fernmetastasierung
- MO keine Fernmetastasen
 - M1 Fernmetastasen vorhanden
- G = morphologische Differenzierung des Tumors (vgl.Kap. 3)

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist das Karzinom häufig schon im Stadium T 2 (10%), T 3 (45%) oder T 4 (35%) (117). 64% der Patienten mit neuentdecktem Prostatakarzinom haben nach der SILVERBERG-Statistik (1979) (99) bereits Metastasen.

1.3.2 Klinische Symptomatik

Im Frühstadium verursacht das meist harnröhrenfern wachsende Prostatakarzinom keine Beschwerden. Wenn Miktionsbeschwerden auftreten, hat der Tumor meistens bereits die Organgrenzen überschritten. Die Symptomatik ist vielfältig und ähnelt dann der des Prostataadenoms: Abschwächung des Harnstrahls, Pollakisurie, Dysurie, Nykturie, Auftreten von Restharn; auch völlige Harnretention oder Überlaufblase bzw. Harninkontinenz sind möglich (105). Bei Einbruch des Tumors ins kleine Becken können heftige Schmerzen im Unterbauch und in den unteren Extremitäten beobachtet werden (105).

Metastasen des Prostatakarzinoms können symptomlos bleiben: bei einem Befall der Lendenwirbelsäule bewirken sie aber häufig starke Schmerzen und werden nicht selten als "Lumbago" fehlgedeutet (105). Sie können zu pathologischen Frakturen führen.

Typisch für ein fortgeschrittenes Tumorstadium sind weiterhin eine oft erhebliche Anämie und ein deutlicher Gewichtsverlust (117). Gelegentlich kommt es durch eine Zunahme fibrinolytischer Substanzen zu einer erhöhten Blutungsneigung, die sich besonders im Urogenitalsystem bemerkbar macht (72).

1.4 Klinische Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.4.1 Rektaler Tastbefund

Da sich das Prostatakarzinom bevorzugt im harnröhrenfernen, posterolateralen Drüsenanteil entwickelt, ist die rektale Palpation nach wie vor die wichtigste Methode zur Entdeckung eines asymptomatischen Karzinoms und zur Aussage über dessen lokale Ausdehnung. Bei der rektalen Untersuchung müssen Größe, Konsistenz, Beweglichkeit und Abgrenzbarkeit gegenüber der Umgebung beurteilt werden. Derbe abgegrenzte Knoten, die oft noch im Niveau der Kapsel liegen, erweisen sich in 30 bis maximal 50% der Fälle als ein Karzinom (55, 62); Mögliche andere Ursachen sind Entzündungen, Steine, Infarkte oder Granulomknoten (74). Zusätzlich scheint die auf den Tastbefund gegründete klinische Stadieneinteilung die Tumorausdehnung zu unterschätzen: so fanden KASTENDIECK u. Mitarb. 1980 (59) bei 50 - 70% der scheinbar intraprostatisch gelegenen Tumoren (T 1 - 2) im Operationspräparat einen Kapseldurchbruch und somit bereits ein Stadium T 3. Ein palpatorisch festgelegtes Tumorstadium T 3 wurde andererseits in immerhin 85% der Fälle bestätigt (11). Die palpatorische Überschätzung des Tumorstadiums war dagegen mit 10% wesentlich seltener zu finden (59).

1.4.2 Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie dient zur Gewinnung eines Gewebezyinders aus der Prostata, der anschließend histologisch untersucht wird. Sie wird bevorzugt transperineal vorgenommen, da bei transrektalem Vorgehen die Komplikationsrate wesentlich höher liegt (ca. 12%) (67). Meistens wird die sog. Tru-Cut-Nadel verwendet, bei der das Gewebe in eine Kerbe gepresst und scharf abgeschnitten wird (29). Die Gewebezyinder werden sowohl gezielt aus dem palpatorisch suspekten Bezirk als auch aus den nicht tumorverdächtigen Bereichen der Prostata entnommen (1).

Die Stanzbiopsie wird in einer oberflächlichen Allgemeinnarkose und bei transrektalem Vorgehen nach Vorbereitung des Mastdarmes mit einem Reinigungseinlauf durchgeführt (29).

Diese Maßnahmen sind beide bei der die Stanzbiopsie allmählich ablösenden Feinnadel-Aspirationsbiopsie überflüssig. Über letztere wird im speziellen Teil dieser Arbeit genau berichtet.

1.4.3 Metastasierung

Die Metastasierung erfolgt beim Prostatakarzinom sowohl auf lymphogenem als auch auf hämatogenem Weg (105).

Manchmal finden sich bereits bei sehr kleinen Primärtumoren ohne Kapseldurchbruch Metastasen, die unter Umständen histologisch Zeichen größerer Malignität aufweisen als der Primärtumor (77). Am häufigsten werden das Lymphsystem und das Skelett befallen. Am Knochen bilden sich meist osteoplastische, seltener osteolytische Herde aus (105). Beim Befall von Weichteilorganen stehen Lunge und Leber an der Spitze.

Treten Lungenmetastasen auf, so sind die Patienten oft schon in höherem Alter und der Primärtumor ist meist viel kleiner als beim Auftreten von Knochemetastasen. Zur Diagnostik der Knochenmetastasen wird neben Röntgenaufnahmen und der Kontrolle der Serum-Phosphatasen (s.u.) vor allem die sehr sensitive Skelettszintigraphie verwendet; die Weichteilmetastasen versucht man durch Computertomographie bzw. Sonographie zu erfassen und zum Nachweis von (v.a. pelvinen) Lymphknotenmetastasen kann eine Lymphangiographie vorgenommen werden, die sich aber nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien als aussagekräftig erwiesen hat (117) und heute nicht mehr routinemäßig eingesetzt wird.

1.4.4 Bedeutung der Serum-Phosphatasen

Bei der Beurteilung des Prostatakarzinoms kommt in der Regel nur der sauren Serum-Phosphatase Bedeutung zu. Das Enzym ist im Epithel sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen zu finden und pflegt im allgemeinen erst bei Kapseldurchbruch (bei ca. 30% der Patienten) bzw. beim Auftreten von Metastasen (bei ca. 80% der Patienten) anzusteigen (117).

Unter erfolgreicher Therapie kann die saure Phosphatase wieder Normwerte annehmen, so dass ihre Bestimmung zur Therapieüberwachung genutzt wird (117).

Eine zunehmende Bedeutung scheint in der Bestimmung eines Isoenzyms der sauren Phosphatase, nämlich der prostataspezifischen tartrathemmbar sauren Phosphatase zu liegen.

Ihre Bestimmung mittels immunenzymatischem Test ist der herkömmlichen enzymatischen Bestimmung bezüglich der Treffsicherheit deutlich überlegen und erlaubt, Patienten mit einer progredienten gegenüber solchen mit einer stationären Prostataerkrankung zu unterscheiden (9).

Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase findet sich zu etwa 30% sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Knochenmetastasen. Bei osteoplastischer Metastasierung kann sie bis zu Werten, die zehnfach über der Norm liegen, ansteigen (117).

1.5 Therapiemöglichkeiten beim Prostatakarzinom

Derzeit gibt es weder für die frühen noch für die fortgeschrittenen Stadien des Prostatakarzinoms eine weltweit anerkannte bzw. angewandte Form der Therapie.

Die Primärtherapie sollte sich jedoch in jedem Fall nach dem klinischen Tumorstadium (TNM) und dem Malignitätsgrad (G) des Karzinoms richten.

Die Bevorzugung palliativer Maßnahmen gegenüber kurativer Therapie, d.h. der Entfernung des Tumors durch radikale Prostatektomie, erklärt sich aus der Tatsache, dass etwa 85% der Patienten bei Diagnosestellung älter als 65 Jahre sind, dass bei etwa 90% der Patienten das Prostatakarzinom in einem lokal fortgeschrittenen Stadium ist (117) und dass bei 64% der Patienten bereits Metastasen vorhanden sind (99).

Zusätzliche Aspekte ergeben sich aus der psychosozialen Situation mancher Betroffener vor allem im Hinblick auf die Erhaltung der Potenz.

Folgende Therapiemöglichkeiten werden angewandt:

1.5.1 Engmaschige klinische Kontrollen ohne sonstige Behandlung

Die Verlaufskontrolle ohne zusätzliche Therapie ist nur angezeigt, wenn

- das Karzinom gut differenziert ist
- nicht multifokal auftritt
- keine Metastasen vorhanden sind.

Nur eine geringe Anzahl Prostatakarzinome können auf diese Art überwacht werden. Die Untersuchungen bestehen in der rektalen Palpation alle 3 Monate und der Kontrolle von Serum-Phosphatasen, Erstellung eines Skelettszintigramms und einer Feinnadelbiopsie in zunächst 3-4-monatlichen, später in monatlichen Abständen.

1.5.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie stellt die einzige sicher kurative Therapiemöglichkeit beim Prostatakarzinom dar. Es wird hierbei zunächst eine pelvine Lymphadenektomie und anschließend die radikale Prostatektomie vorgenommen (39, 59, 116).

Das klinische Stadium, in welchem die radikale Prostatektomie durchgeführt werden soll, ist umstritten: während nach amerikanischem Schrifttum der Tumor auf die Prostata begrenzt (T 1 - 2) und gut bis mäßig differenziert sein sollte (18, 19, 112), zeigen neuere Untersuchungen von ZINCKE, FROHMÜLLER u. ACKERMANN, BELT u. SCHRÜDER, dass auch in fortgeschrittenen Tumorstadien (bis T 3) einschließlich pelvinem Lymphknotenbefall ohne Fernmetastasen die Operation höhere Überlebensraten ermöglicht als bei nicht operierten Vergleichsgruppen.

Dies wurde inzwischen auch von Seiten der Pathologen bestätigt (59). Die Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie mit Entfernung der pelvinen Lymphknoten betragen nach 5 und 10 Jahren 88% und 73% (116) bzw. 78% und 55% (11) bzw. 91% (nach 5 Jahren) (39).

Die Komplikationen nach radikaler Prostatektomie sind leider beträchtlich:

- fast alle Patienten sind nach der Operation impotent,
- bei 3 bis 10% tritt eine Inkontinenz auf,
- die Operationsletalität liegt bei 1% (39, 117).

1.5.3 Strahlentherapie

Die Indikation zur Strahlentherapie bezieht sich sowohl auf die lokal begrenzten als auch auf die fortgeschrittenen Tumorstadien ohne Fernmetastasen. Unter Einbeziehung der pelvinen Lymphknoten ergeben sich nach BAGSHAW im Stadium T 2 - 3 5-Jahres-Überlebenszeiten von 60 - 75% und 10-Jahres-Überlebenszeiten von 40 - 45% (8). Diese Zahlen wurden jedoch von anderen Autoren nie erreicht und angesichts der zahlreichen Nebenwirkungen wie Urethritis, Strahlenzystitis, schweren Prostatitiden sowie Strikturen wird die Strahlentherapie in der Münchner Urologischen Klinik in der Regel nicht angewendet. Erfolgsversprechend hingegen erscheinen neuere Berichte sowie eigene Erfahrungen der Klinik über eine interstitielle Strahlentherapie durch Implantation radioaktiver Isotope (J^{125} , Gold) (101, 41).

1.5.4 Kontrasexuelle Therapie

Die Hormontherapie beim Prostatakarzinom geht auf die Untersuchungen von HUGGINS und HODGES zurück, die 1941 nach beidseitiger Orchiektomie und/oder Östrogenapplikation eine deutliche Tumorregression beschrieben (52). Von dieser Beobachtung ausgehend konnte im endogen gebildeten Testosteron ein entscheidender Stimulus für das Wachstum des Karzinoms erkannt werden. Die Tumorregression bei der Orchiektomie war durch die Entfernung der Leydig'schen Zellen zu erklären, die 95% des endogenen Testosterons bilden.

Durch die Östrogengabe wird der hypophysäre Regelkreis unterbrochen und die Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) gedrosselt, was in höherer Dosierung auch ohne Orchiektomie zum Abfall des Plasmatestosterons führt und zusätzlich zumindest partiell die Androgenproduktion der Nebennierenrinde supprimiert (63, 117).

Die Senkung des Plasmatestosteronspiegels, die notwendig ist, um einen Therapieeffekt zu erzielen, läßt sich auf verschiedenen Wegen erreichen:

- durch beidseitige Orchiektomie
- durch Gabe von Östrogenen
- durch Gabe von Antiandrogenen
- durch medikamentöse Blockierung der die Gonadotropine freisetzenden Faktoren

Die Indikation für eine kontrase sexuelle Therapie ist dann gegeben, wenn kurative Therapiemöglichkeiten wegen zu weit fortgeschrittenem Tumorstadium bzw. Metastasierung nicht mehr in Frage kommen, was bei der Mehrzahl der Patienten mit neu entdecktem Prostatakarzinom ja bereits der Fall ist (s.o.).

1.5.4.1 Orchiektomie und Ostrogentherapie

Die Primärtherapie des operativ nicht behandelbaren, nicht bestrahlten Prostatakarzinoms besteht grundsätzlich zuerst in einer beidseitigen plastischen Orchiektomie. Der bereits wenige Tage später drastisch absinkende Plasma-Testosteronspiegel (98) bewirkt in der Mehrzahl der Fälle eine Rückbildung des Primärtumors und der Metastasen. Das zytomorphologische Bild zeigt deutliche regressive Veränderungen (vgl. Kap. 3).

Die zusätzliche Anwendbarkeit von Ostrogenen ist limitiert durch ihre Nebenwirkungen: so ist das Thromboserisiko durch die verstärkte Blutgerinnungsneigung durch die Zunahme der Gerinnungsfaktoren im Blut erhöht, was sich besonders bei kardial vorgeschädigten Patienten auswirkt und in bis zu 27% der Fälle eine kardiovaskuläre Mortalität bewirken soll (6, 17).

Weitere Nebenwirkungen sind Potenz- und Libidoverlust, Störungen der Erythropoese, des Fett- und Eiweißstoffwechsels und der Funktion der Nebennieren mit resultierender Hyperprolaktinämie, ausserdem Odemneigung durch Natrium- und Wasser-

retention und eine Gynäkomastie, der durch eine prophylaktische Bestrahlung beider Mammæ von 1200 - 1600 rad vor Beginn der Behandlung vorgebeugt werden kann (117).

Deshalb werden die früher häufig verwendeten oral oder mittels i.m.-Injektionen verabreichten Östrogen-Präparate Progynon M^R oder Estradurin^R in der Münchner Urologischen Klinik nicht mehr eingesetzt. Lediglich bei erheblichen Problemen wie z.B. Harnstauung wird Honvan^R als hochdosierte Infusion unmittelbar nach der Orchiektomie gegeben. Beim progredienten oder durch Metastasenschmerzen komplizierten Prostatakarzinomen kommt allerdings nach wie vor Estrazyt, ein Kombinationspräparat aus Östrogen und Stickstoff erst zum Einsatz (siehe 1.5.5).

Die im übrigen beträchtliche Zahl von 20 - 30% der Kranken (75, 117), bei denen das Karzinom nicht auf eine Hormonbehandlung anspricht, erforderte seit langem die Suche nach anderen Therapiemöglichkeiten:

1.5.4.2 Antiandrogene Therapie

Als Alternative zur Östrogentherapie sind in den letzten Jahren antiandrogen wirkende Substanzen in den Handel gekommen. Beim am genauesten erforschten Cyproteronacetat (Androcur^R) treten offenbar seltener kardiovaskuläre Komplikationen auf als bei der Anwendung von Östrogenen, obwohl es die Wirksamkeit der Östrogene zu erreichen scheint (53, 117).

Es wurde in den letzten Jahren - zusammen mit dem die Hyperprolaktinämie unterdrückenden Bromocriptin - für die Behandlung von fortgeschrittenen Karzinomen bei biologisch jüngeren Patienten empfohlen (6, 117).

Neueste Untersuchungen lassen allerdings den Einsatz der Antiandrogene nur bei unverändert hohem Testosteronspiegel nach plastischer Orchiectomie sinnvoll erscheinen.

Die Überlebenszeiten unter kontrase sexueller Therapie betragen beim nicht metastasierendem Karzinom ca. 50% nach 5 Jahren und ca. 20% nach 10 Jahren; beim metastasierendem Karzinom leben nach 5 Jahren noch ca. 20% der Patienten (117).

1.5.5 Chemotherapie

Wenn die therapeutischen Ergebnisse nach der plastischen Orchiectomie nicht ausreichend sind, werden neuerdings zunehmend bereits primär Chemotherapeutika zugunsten einer kontrase sexuellen Therapie eingesetzt. Das im deutschsprachigen Raum am häufigsten angewandte Mittel ist das Estramustinphosphat (Estracyt^R). Man rechnet es im weiteren Sinne den Chemotherapeutika zu; es besitzt aber auch einen geringen Hormoneffekt (117).

Da beim Prostatakarzinom eine direkte Beziehung zwischen dem Differenzierungsgrad und der Hormonempfindlichkeit besteht (76), kommt das Estracyt^R am häufigsten beim nieder differenzierten, fortgeschrittenen Tumor zur Anwendung (6, 89).

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung bei Hormonresistenz stellen die Zytostatika dar: vor allem Cyclophosphamid (Endoxan^R) und 5-Fluoro-Uracil finden inzwischen breitere Verwendung. Wegen der beträchtlichen Nebenwirkungen sollten sie jedoch nur zum Einsatz kommen, wenn die anderen therapeutischen Möglichkeiten bereits ausgeschöpft sind: es treten häufig Inappetenz und Übelkeit auf; ausserdem muß mit schweren Leukopenien gerechnet werden (68).

Die genannten Zytostatika können vor allem schwere Schmerzzustände noch positiv beeinflussen und die Lebensqualität für eine gewisse Zeit verbessern, obwohl objektive Remissionen nur selten zu erzielen sind (117).

2. Das Harnblasenkarzinom

2.1 Epidemiologie

Das Karzinom der Harnblase ist ein Tumor des höheren Lebensalters: der Häufigkeitsgipfel liegt um das 66. Lebensjahr (96). Nur 5% der Tumoren sind bei unter 45-jährigen zu finden (117). Männer sind nach neueren Erhebungen im Verhältnis 2,6 : 1 gegenüber den Frauen betroffen (96). Eine familiäre Häufung ist nicht gesichert. In den letzten 20 Jahren musste eine Zunahme der Blasentumorerkrankungen in den industrialisierten Ländern beobachtet werden (96, 117).

2.2 Ätiologie

Das Blasenkarzinom ist ein Tumor, bei dem Umweltfaktoren als auslösende Ursache allgemein anerkannt sind. Schon 1895 wurde von REHN auf den Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Blasenkarzinoms und der Exposition mit Anilinfarbstoffen hingewiesen (88). Inzwischen sind eine Reihe von Stoffen bekannt, die entweder selbst oder in Form ihrer Abbauprodukte für eine Anreicherung von karzinogenen Substanzen im Harn sorgen. Hierzu gehören in erster Linie die aromatischen Amine, die als Zwischenprodukte oder Verunreinigungen z.B. in der Farb-, Gummi-, Metall- oder Textilindustrie anfallen. Bei etwa 5 - 10% der exponierten Arbeiter soll - nach einer Latenzzeit von bis zu 40 Jahren - ein Blasenkarzinom entstehen (117). Ebenfalls einen weit überdurchschnittlichen Anteil an malignen Urotheltumoren entwickelten Kranke, die jahrelang mißbräuchlich phenacetin-haltige Schmerzmittel in großen Mengen eingenommen hatten (77, 117). Die kanzerogene Rolle von Süßstoffen, die im Tierversuch in hoher Dosierung papilläre Blasentumoren induziert hatten, ist beim Menschen noch unklar (117). Ein Zusammenhang zwischen dem Zigarettenrauchen und der Entstehung eines Blasenkarzinoms wird diskutiert, jedoch ist die Kanzerogenität der entstehenden Intermediärprodukte noch nicht nachgewiesen (117).

Blasentumoren können im übrigen als Folge eines chronischen Entzündungszustandes (z.B. bei Bilharziose) und auch im Rahmen einer zytostatischen Behandlung (z.B. mit Cyclophosphamid) auftreten.

DOLL und SCHUBERT u. Mitarb. erklären die zunehmende Häufigkeit der Blasenkarzinome im höheren Lebensalter mit der andauernden Exposition gegenüber allgemein verbreiteten Karzinogenen, die umso deutlicher bei steigender allgemeiner Lebenserwartung zu Buche schlägt (22, 96).

2.3 Pathologie und Histologie

Das Karzinom der Harnblase entwickelt sich bevorzugt an der Blasen hinterwand, im Bereich des Trigonum und an der Blasen seitenwand (117).

Der größte Anteil der Blasentumoren, nämlich 93% (96) geht vom Übergangsepithel aus. Bei den restlichen Tumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und von aussen in die Blase einwachsende sekundäre Karzinome. Makroskopisch zeigen die Tumoren der Harnblase meistens papilläre und seltener exulzierende Formen.

Die Tumoren des Übergangsepithels werden nach strukturellen Gesichtspunkten in drei verschiedene Differenzierungsgrade unterteilt, wobei das hochdifferenzierte Karzinom mit 44% am häufigsten auftritt, gefolgt vom mäßig differenzierten (31%) und vom undifferenzierten (23%) Karzinom. Die Aufteilung der Differenzierungsgrade bezüglich des Alters der Patienten

haben SCHUBERT u. Mitarb. (96) in einer Studie festgehalten, die zwei Untersuchungszeiträume umfasst: demnach überwiegen bei den unter 50-jährigen die hochdifferenzierten gegenüber den mäßig- bis niederdifferenzierten Tumoren im Verhältnis 1,1 : 1,0 (1927 - 1957, n = 35) und 1,7 : 1,0 (1972 - 1976, n = 89). Bei den über 50-jährigen hingegen findet sich im Zeitraum von 1927 - 1957 ein Verhältnis von hoch- zu mäßig- bzw. niederdifferenzierten Karzinomen von 1,0 : 1,7 (n = 210), während es in den Jahren 1972 - 1976 1,3 : 1,0 (bei n = 1022) beträgt. Dies bedeutet, dass der Anteil der hochdifferenzierten Blasen Tumoren grundsätzlich bei jüngeren Patienten überwiegt, dass er aber in den letzten Jahren im Gegensatz zu früher auch bei älteren Patienten wieder ansteigt.

Eine Sonderform der urothelialen Tumoren stellt das Papillom dar: es handelt sich hierbei um einen schlanken, verzweigten papillären Tumor, der dann als "gutartiges Papillom" bezeichnet wird, wenn er mit normalem Harnblasenepithel bedeckt ist und sowohl zytologisch wie histologisch keine Anzeichen von Malignität aufweist. Da sich aber gezeigt hat, dass Papillome of multipel auftreten und nach Entfernung häufig rezidivieren und dass sie letztlich in ein oberflächliches Karzinom übergehen können, zählt man Papillome mit Verbreiterung des Urothels, vermehrten Mitosen und Epithelatyphen bereits zu den oberflächlichen Karzinomen, auch wenn sie noch nicht infiltrieren. In der Praxis bedeutet dies, dass jedes Papillom als potentiell maligne angesehen und entsprechend überwacht werden muß.

Die Häufigkeit des Papilloms gegenüber den anderen Blasen-tumoren wird in der Literatur mit 3 (117) bis 45% (96) angegeben. Dies läßt sich wohl durch die Tatsache erklären, dass die Unterscheidung zwischen "gutartigem Papillom" und "Papillom mit Atypien" nur anhand von zytologischen (und nicht histologischen) Kriterien möglich ist, die das "Papillom mit Atypien" bereits der Gruppe der Karzinome mit Differenzierungsgrad I zuordnen.

Das Plattenepithelkarzinom hat in Deutschland an der Gesamtzahl der Blasentumoren etwa einen Anteil von 3% (96).

Es neigt zu frühzeitiger Metastasierung und hat eine eher schlechte Prognose. Chronische Entzündungszustände scheinen sein Auftreten zu begünstigen: es findet sich vornehmlich bei Patienten mit Blasensteinen oder bei Dauerkatheterträgern (117). In afrikanischen Ländern, in denen die Durchseuchung mit Bilharziose hoch ist, liegt der Anteil der Plattenepithelkarzinome an der Gesamtzahl der Blasentumoren bei bis zu 60% (40).

Das seltene Adenokarzinom stellt einen Anteil von 1 - 2% aller Blasenkarzinome. Es tritt gehäuft bei extrophierten Blasen auf. Seine Prognose ist in der Regel ungünstig (117).

Bei der ausgeprägten Proliferationstendenz des Harnblasenepithels kommt es nicht selten zum multifokalen Auftreten von Tumoren und Schleimhautveränderungen, die von der Hyperplasie über die Dysplasie bis zum Carcinoma in situ reichen.

Letzteres zeigt makroskopisch keine oder nur unspezifische Veränderungen an der Schleimhaut. Es hat zytomorphologisch die

Merkmale eines malignen Tumors, tritt aber weder aus dem Schleimhautniveau hervor noch infiltriert es in die Lamina propria. Je undifferenzierter ein Tumor ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass zusätzliche Dysplasien oder Carcinoma in situ-Herde auftreten (117).

2.4 Klinik des Blasenkarzinoms

2.4.1 Klinische Stadieneinteilung

Für die Prognose des Blasenkarzinoms sind die Tiefenausdehnung des Tumors und das Ausmaß der Metastasierung entscheidend. Dies wird von der TNM-Klassifikation der UICC von 1979 (108) berücksichtigt, die für alle epithelialen Tumoren der Harnblase gilt.

Hierbei steht

T für die Infiltrationstiefe des Tumors:

T is: Carcinoma in situ

T a : Tumor ist auf die Mukosa beschränkt

T 1 : Tumoreinbruch in die Lamina propria

T 2 : Tumordinfiltration in die oberflächliche Muskelschicht

T 3a: Tumordinfiltration auch in die tiefere muskuläre Schicht

T 3b: perivesikale Tumordinfiltration

T 4 : Tumoreinbruch in die Nachbarorgane

N : steht für das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung

N o : kein Hinweis für Befall der regionären Lymphknoten

N 1 : Befall eines einzelnen homolateralen regionären Lymphknotens

N 2 : Befall kontralateraler oder bilateraler oder multipler regionärer Lymphknoten

N 3 : fixierte regionäre Lymphknoten

N 4 : Befall juxta-regionärer Lymphknoten

M steht für Fernmetastasen:

M 0 : keine Fernmetastasen

M 1 : Fernmetastasen vorhanden

G steht für die morphologische Differenzierung des Tumors (vgl. Kap. 4.3)

Auf die Malignitätseinteilung nach zytomorphologischen Gesichtspunkten wird ausführlich im Kapitel 4.3 eingegangen.

2.4.2 Klinische Symptomatik

Das Hauptsymptom des Blasenkarzinoms ist die Haematurie.

In 80% der Fälle tritt sie als erstes Symptom auf (117).

Ist sie mit einer Zystitis oder mit zystitisartigen Beschwerden kombiniert, wird sie oft im Sinne einer hämorrhagischen Zystitis fehlgedeutet. Die Diagnosestellung kann hierdurch verschleppt werden. Weitere Symptome beim Blasentumor sind Dysurie und Pollakisurie, die jeweils bei bis zu 30% der Patienten vorhanden sind (117) sowie seltener Rückenschmerzen und suprapubische Schmerzen. Eine supravasikale Harnstauung spricht für ein infiltratives Tumorstadium mit schlechter Prognose (114).

2.5 Klinische Diagnostik

Diagnostische Maßnahmen beim Blasentumor sind darauf ausgerichtet, möglichst weitgehende Kenntnisse über die Ausdehnung, den Zelltypus, den Differenzierungsgrad und die lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung zu gewinnen.

Mit Hilfe der Endoskopie ist es möglich, die Blase direkt mit dem Auge zu inspizieren. Die Zystoskopie gibt Aufschluß über die Lokalisation und den makroskopischen Aspekt des Tumors. In jedem Fall wird sie als Urethro-Zystoskopie durchgeführt, um suspekte Bereiche in der Harnröhre - beim Mann besonders in deren prostatichem Anteil - mit zu erfassen.

Die Biopsie des Blasentumors kann entweder mittels Elektresektion oder mit der Knipszange (Cold-punch-Biopsie) vorgenommen werden. Erstere findet bei kleinen und mittelgroßen Tumoren Anwendung, die durch die transurethrale Resektion in Fraktionen abgetragen werden. Bei ausgedehnteren Tumoren, wo eine endoskopische Abtragung nicht mehr möglich ist, wird mit der Knipszange eine Gewebeprobe aus der Tumorbasis entnommen, um den histologischen Typus und den Differenzierungsgrad festzustellen. Einer Klärung durch die Biopsie bedürfen weiterhin unklare Schleimhautveränderungen wie Rötung, Schwellung oder Ödem, da sie durch eine Dysplasie oder durch ein Carcinoma in situ bedingt sein können. Bei unauffälligem makroskopischem Befund, aber klinischem Verdacht auf einen Blasentumor müssen ebenfalls Biopsien entnommen werden: sie erfolgen im allgemeinen aus Vorder-, Seiten- und Hinterwand, Blasenvertex, Trigonum und Blasen Hals (54, 100).

Da die Zystoskopie keinen Aufschluß über die Tiefenausdehnung eines Tumors gibt, wird zur groben Abklärung des Ausmaßes der Infiltration die bimanuelle Untersuchung in Narkose durchgeführt: beim muskelrelaxierten, in Steinschnittlage gelagerten Patienten wird zwischen dem Finger in Rektum oder Vagina und der Hand auf dem Unterbauch das untere Abdomen palpiert, wobei Geübte in bis zu 80% zwischen oberflächlichem und infiltrierendem Tumor unterscheiden können (87).

Als noch wesentlich empfindlichere Möglichkeit, die Infiltration tiefer Blasenwandschichten zu beurteilen, scheint sich in neuerer Zeit die intravesikale Ultraschalltomographie herauszustellen, bei der eine rotierende Ultraschallsonde transurethral über ein Zystoskop in die Harnblase eingeführt wird (97).

Die Ausscheidungsurographie gehört beim Blasentumor ebenfalls zur Basisdiagnostik. Tumorausparungen in der Blase, eine Blasenwandstarre oder eine Harnstauung als Zeichen der Infiltration können sichtbar gemacht werden.

Der Nachweis von Metastasen in den Beckenlymphknoten bereitet diagnostische Schwierigkeiten: durch die Lymphographie lassen sich zwar die juxta-regionären Lymphknoten in etwa 80% der Fälle darstellen (117) entsprechend einem Tumorstadium T 3 bis T 4, nicht jedoch die regionären Lymphknoten.

Da schon beim Befall von mehr als drei regionären Lymphknoten die Prognose erfahrungsgemäß infaust ist (117), kann die Lymphographie keine grundlegende Diagnostik für eine kurative Therapie im Frühstadium bilden. Etwas besser lassen sich die Lymph-

knoten im kleinen Becken durch die axiale Computertomographie darstellen (117). Die Bedeutung der Kernspintomographie ist derzeit noch nicht ausreichend beurteilbar. Die Suche nach Fernmetastasen, die bei ca. 16% aller Patienten mit neuentdecktem Karzinom bereits vorhanden sind (117), geschieht durch gezielte Untersuchungen der Prädilektionsorgane Leber, Lunge, Knochen und Gehirn (104).

Auf die entscheidende Rolle der zytologischen Diagnostik beim Blasenkarzinom wird ausführlich im Kapitel 4 eingegangen.

2.6 Therapiemöglichkeiten beim Blasenkarzinom

Die therapeutischen Maßnahmen beim Blasentumor lassen sich in zwei Therapieprinzipien unterteilen:

- Die Behandlung in kurativer Absicht zielt darauf, den Tumor in seiner ganzen Ausdehnung zu entfernen und die Proliferationstendenz der Blasenschleimhaut und mögliche Rezidive zu verhindern.
- Palliative Maßnahmen werden beim inoperablen, metastasierenden Tumor angewandt, wobei nicht die Lebensverlängerung, sondern eine Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht.

2.6.1 Therapie der oberflächlichen Blasentumoren

Oberflächliche Tumoren in den Stadien T_a oder T₁ metastasieren selten und haben eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 70%, (117), wobei allerdings der Differenzierungsgrad des Tumors entscheidende Bedeutung für die Prognose hat. Die Therapie der Wahl ist die transurethrale Elektroresektion bzw. neuerdings die endosko-

pische Abtragung mit dem Neodym-YAG-Laser, die sich besonders bei multiplen kleinen Tumoren zu bewähren scheint (48).

Bei der Elektrokresektion werden neben dem Tumor selbst auch ausserhalb des Tumorgebietes und an den Resektionsrändern Biopsien entnommen, wobei die konsequente Anwendung einer tumoradaptierten strengen Resektionsstrategie Voraussetzung ist (13). Das resezierte Material wird histologisch aufgearbeitet. Nach dem Ergebnis dieses histologischen Befundes richten sich die weiteren Therapiemaßnahmen:

- handelt es sich um einen nicht infiltrierenden Tumor von höherem Differenzierungsgrad, genügen im Anschluß regelmäßige endoskopische und zytologische Kontrollen.
- zeigen sich histologisch noch Tumorreste am Resektionsrand oder hatte der Tumor einen niedrigen Differenzierungsgrad (G III), so ist nach 4 bis 10 Tagen eine Nachresektion nötig; ausserdem wird von verschiedenen Autoren eine intravesikale Chemotherapie zur Rezidivprophylaxe (s.u.) empfohlen (117).
- bei Blasen Tumoren mit niedrigem Differenzierungsgrad und zusätzlichen Schleimhautveränderungen wie Dysplasie und Carcinoma in situ mit insgesamt ungünstiger Prognose sind postoperativ eine intravesikale Chemotherapie und engmaschige zystoskopische und zytologische Kontrollen notwendig (117).

Die Therapie der oberflächlichen Blasen Tumoren muß neben der Entfernung des Primärtumors auch der Rezidivneigung der Blasenkarzinome Rechnung tragen: so weisen wenigstens 45% der Patienten nach Elektrokresektion eines Primärtumors im weiteren Krankheitsverlauf Rezidive auf, wobei die Wahrscheinlichkeit neuer

Rezidive nach Entfernung des ersten Rezidivtumors fast doppelt so hoch liegt. Bei bereits primär multifokal auftretenden Karzinomen soll die Rezidivhäufigkeit sogar bei 73% liegen (92).

- Zur Prophylaxe dieser Rezidive wird deshalb nach der Elektroresektion eine adjunktive Chemotherapie mit Zytostatika wie Thio-Tepa^R, Mitomycin C^R, Adriblastin^R oder Cyclophosphamid vorgenommen, die in regelmäßigen Abständen intravesikal verabreicht werden (36, 92, 2). Untersuchungen mit Adriblastin^R haben ergeben, dass es beim makroskopisch meist nicht erkennbaren und damit schwer resezierbaren Carcinoma in situ in etwa 70% der Fälle zu Remissionen kommt (92).

Die zytostatische Therapie bewirkt am Blasentumor regressive Veränderungen, die die zytomorphologische Klassifizierung des Tumors bei den Kontrolluntersuchungen erschweren kann (vgl. Kap. 4). Die Rolle der von JOCHAM und Mitarbeitern inaugurierten Methode der sogenannten integralen Photoradiotherapie des oberflächlichen Blasenkarzinoms nach tumorselektiver Photosensibilisierung mit Haematoporphyrin-Derivat kann angesichts der erst kurzen klinischen Anwendung noch nicht beurteilt werden.

2.6.2 Therapie der infiltrierenden Blasen Tumoren

Unter infiltrierenden Blasen Tumoren versteht man Tumoren, die bereits in tiefere muskuläre Blasenwandschichten oder in das perivesikale Gewebe eingebrochen sind (T 2 - T 4). Bei ihnen sind bereits in bis zu 50% Lymphknotenmetastasen vorhanden (117).

Bei kleineren umschriebenen Tumoren kann oft noch die Elektroresektion vorgenommen werden; kleinere, tief infiltrierende solitäre Karzinome werden, wenn sie im beweglichen Teil der Blase liegen, durch Blasenteilresektion entfernt. Diese Therapiemethode kommt allerdings nur sehr selten zum Einsatz.

Alle übrigen infiltrierenden Tumoren stellen eine Indikation zur sogenannten radikalen Zystektomie dar, sofern der Patient für diesen Eingriff nicht zu alt ist und sofern er keine Metastasen aufweist; ausser der Blase müssen regionäre Lymphknoten und Prostata mit Samenblasen beim Mann bzw. Uterus und vordere Vaginalwand, auch u.U. die Urethra bei der Frau entfernt werden (117).

Da die alleinige Zystektomie ungenügende Resultate bringt, wird sie z.T. mit einer Hochvolt-Strahlentherapie kombiniert: Je nach Alter und Zustand des Patienten wird entweder präoperativ eine Strahlentherapie von 2000 rad und anschließend eine radikale Zystektomie mit Harnableitung durchgeführt (114), oder man nimmt in einer ersten Sitzung die Harnableitung mit anschließender Radiotherapie mit 4500 rad vor und 4 - 6 Wochen später die radikale Zystektomie (78). Der Wert einer Strahlentherapie wird in jüngerer Zeit wieder sehr kontrovers diskutiert. Da mit der Entfernung der Blase kein Urinreservoir mehr vorhanden ist, ergibt sich die Notwendigkeit der Harnableitung: beim häufig angewandten Ileal Conduit und beim Colon Conduit wird jeweils ein Teil des Darmes ausgeschaltet, beide Harnleiter am oralen Segment implantiert und der distale Darmabschnitt in die Haut eingepflanzt (117).

Die Ureterosigmoideostomie läßt sich nur bei Patienten anwenden, die keine Vorschädigungen am oberen Harntrakt haben. Die Ureteren werden hierbei in den Dickdarm eingepflanzt unter Anlage einer Anti-Reflux-Plastik. Die Spätkomplikationen bei dieser Methode bestehen häufig in einer Stauung der oberen Harnwege und pyelonephritischen Schüben (117).

Bei der cutanen Ureterostomie werden beide Ureteren entweder gemeinsam oder getrennt in die Haut implantiert. Als Spätkomplikationen können hier Stenosen an der Implantationsstelle auftreten (117).

Die 5-Jahres-Überlebenszeiten nach radikaler Zystektomie mit Harnableitung und Bestrahlung im Tumorstadium T 3 liegen zwischen 40 und 55% (114, 78).

Eine systemische Chemotherapie beim Blasenkarzinom wird heute in der Regel nur dann durchgeführt, wenn chirurgische Therapie und Bestrahlung nichts mehr ausrichten und der Patient in schlechtem Allgemeinzustand ist. Als Zytostatika kommen Methotrexat^R, Adriamycin^R, 5-Fluoruracil^R, Cyclophosphamid^R und Mitomycin-C^R zur Anwendung (117). Für die Dauer von 2 - 5 Monaten ist in 30% der Fälle eine Remission beobachtet worden (106).

C. Spezieller Teil

3. Prostatazytologie

3.1 Geschichtlicher Überblick

Für die zytologische Bewertung von Zellmaterial aus der Prostata war die Entwicklung einer geeigneten Entnahmetechnik Voraussetzung. Diesbezügliche Erfahrungen reichen bis ins Jahr 1930 zurück, als FERGUSON (34) die transperineal durchgeführte Aspirationsbiopsie der Prostata beschrieb.

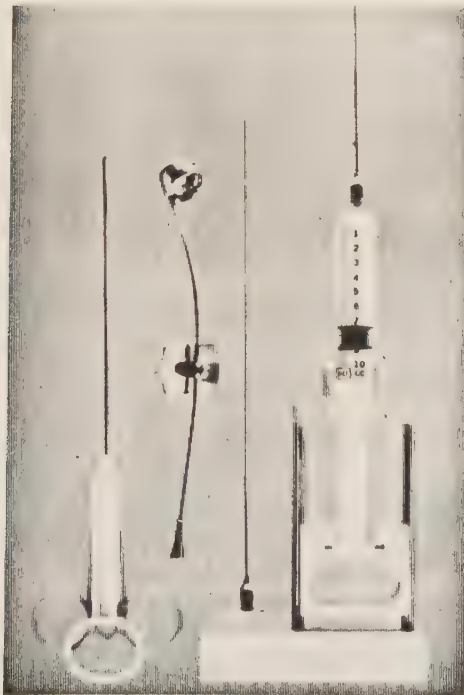
Es gelang ihm ausserdem, allein aufgrund zytologischer Kriterien die Diagnose eines Prostatakarzinoms zu stellen (35). Zunehmende Bedeutung erlangte die Aspirationsbiopsie aber erst, als mit der 1960 von FRANZEN u. Mitarbeitern (38) entwickelten transrektalen Feinnadelbiopsie eine neue, einfachere Methode der Materialgewinnung gefunden worden war. Sie setzte sich vor allem in den skandinavischen Ländern rasch durch und wurde - insbesondere auf der Grundlage der Arbeiten über die diagnostischen Kriterien und das Malignitäts-Grading von ESPOSTI (25) - dort zu einer routinemäßig angewandten diagnostischen Methode.

In Deutschland wurden erst zehn Jahre später von FAUL u. Mitarbeitern (29) erste Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie gemacht. Während die zytologische Diagnostik im anglo-amerikanischen Raum erst in den letzten Jahren Fuß zu fassen beginnt, hat sie hier inzwischen in mehreren Zentren bereits einen festen Platz (30, 32, 58).

3.2 Die Technik der Feinnadelbiopsie nach Franzén

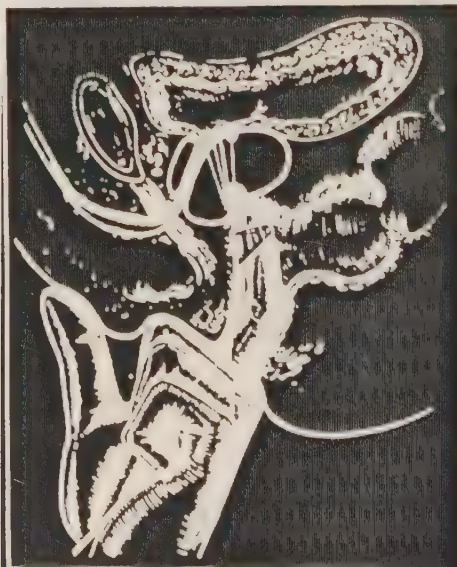
Das Instrumentarium besteht aus der Franzén-Nadel (Durchmesser 0,6 mm), einem Nadelführungsgerät mit Ring (der über den palpierenden Finger gestreift wird) und einer Einmalspritze mit einer speziellen Halterung, die die Bedienung mit einer Hand ermöglicht.

Abbildung 1: Das Instrumentarium für die Feinnadelpunktion der Prostata nach Franzén



Beim Patienten sind weder Darmvorbereitung noch Anästhesie notwendig. Die Prostata wird in Steinschnittlage palpiert. Anschließend steckt der Untersucher auf die behandschuhte Hand den Metallring des Führungsgerätes und hält diesen durch einen übergestülpten Gummifingerling fest. Unter Fixation der Prostata durch den palpierenden Finger wird die Nadel vorgeschoben und gezielt in den verdächtigen Bezirk eingestochen. Durch maximales Zurückziehen des Spritzenkolbens entsteht ein Sog, so dass Zellmaterial aspiriert wird, während die Nadelspitze im verdächtigen Bezirk fächerförmig hin und her bewegt wird. Bei Beendigung der Punktion muß der Spritzenstempel - noch während sich die Nadelspitze in der Prostata befindet - losgelassen werden, da es sonst beim Herausziehen zur Aspiration von unerwünschtem Material wie Kot oder Rektumschleimhaut kommt.

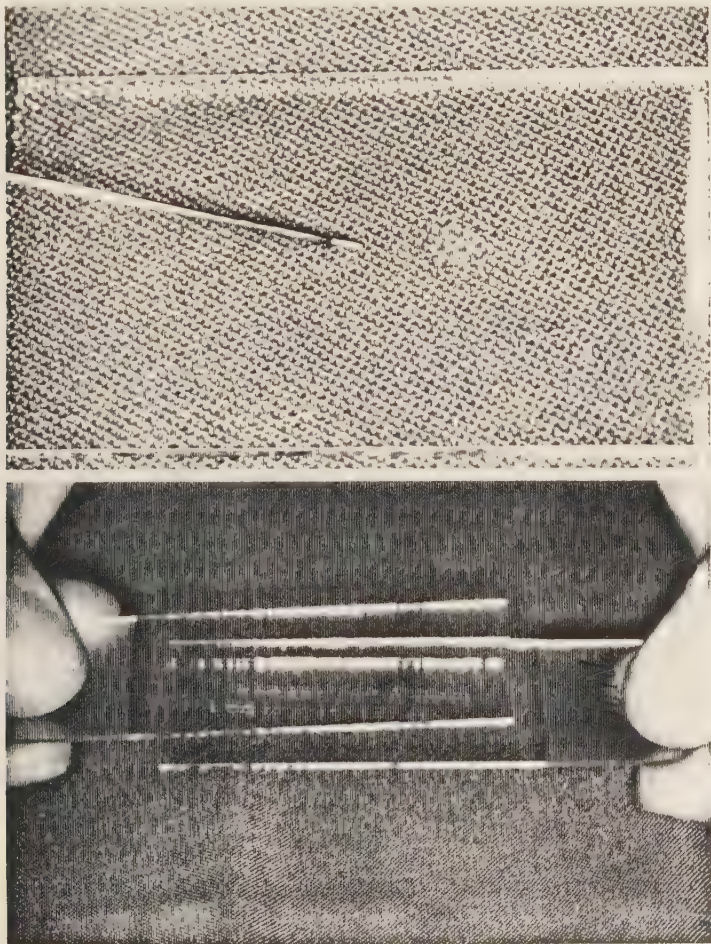
Abbildung 2: Die Technik der Feinnadelpunktion nach Franzén



3.3 Technische Aufarbeitung des Aspirationsmaterials

Das gewonnene Zellmaterial wird auf mehrere Objektträger gespritzt und mit einem weiteren Objektträger vorsichtig wie ein Blutausstrich verteilt. Anschließend werden die Präparate luftgetrocknet und z.B. nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt (58).

Abbildung 3a u. b: Technische Aufarbeitung des Aspirationsmaterials



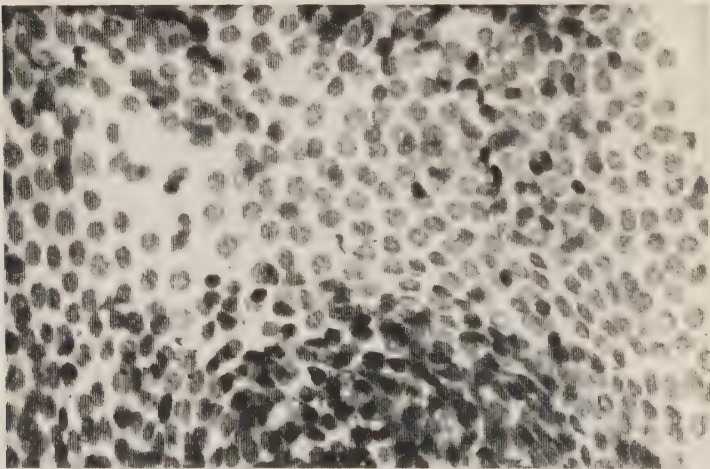
3.4 Zytologisch differenzierbare Krankheitsbilder

3.4.1 Normales oder hyperplastisches Prostatagewebe

Bei der Aspirationsbiopsie werden aus der gesunden Prostata fetzenartige Epithelverbände herausgerissen; das bindegewebige Stroma wird nicht mitaspiert. Im normalen Epithelverband liegen die Zellkerne in sechseckig begrenztem Verband ("Bienenwabenstruktur") (Abb. 4) (103).

Die Kerne sind annähernd rund und färben sich gleichmäßig an; in seltenen Fällen sind kleine Nukleolen zu sehen. Zytomorphologisch können normales und hyperplastisches Prostatagewebe nicht voneinander unterschieden werden (16).

Abbildung 4: Normales Prostataepithel im zytologischen Präparat



3.4.2 Prostatitis

Je nach Ausprägung der Prostatitis ist ein unterschiedlicher Anteil an Entzündungszellen beigemischt (Abb. 5). An den Prostatazellen selbst werden die entzündlichen Veränderungen als "Aktivierung" bezeichnet, die allerdings bei der granulomatösen Prostatitis zu Kernabnormitäten führen kann (Abb. 6), die von denen beim hochdifferenzierten Karzinom schwer zu unterscheiden sind.

Anisonukleose, Hyperchromasie und vor allem die Zahl der nukleolentragenden Zellen nehmen zu (16).

Abbildung 5: Prostatitis (mit beigemischten Entzündungszellen) im zytologischen Präparat

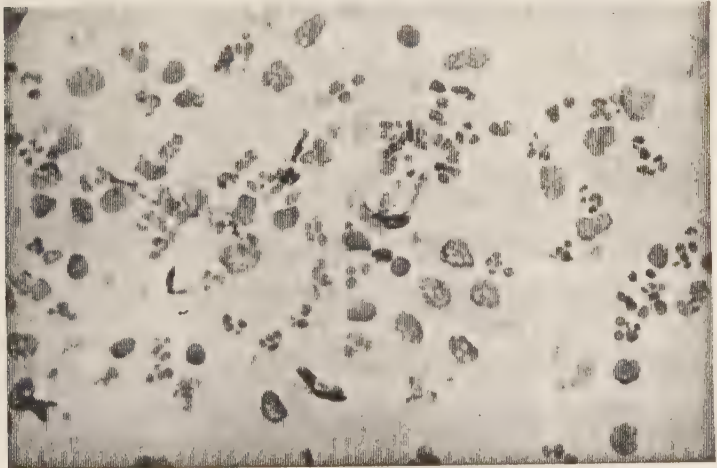
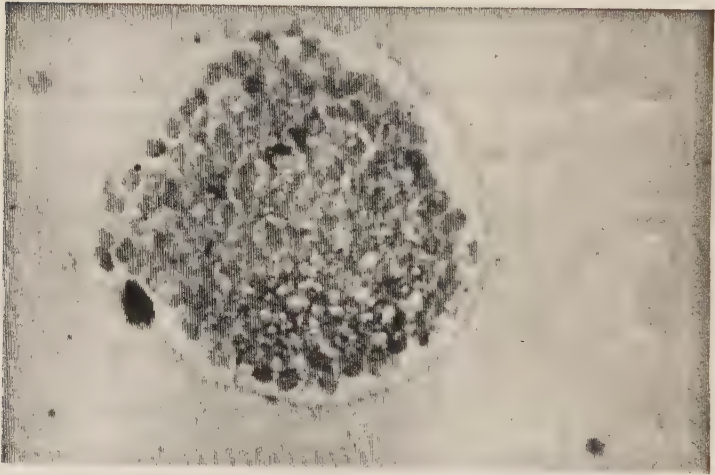


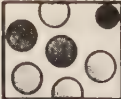
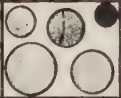
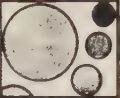
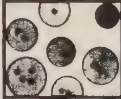
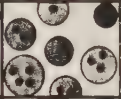
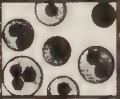
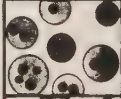
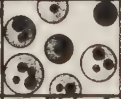
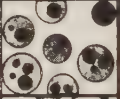
Abbildung 6: Makrophage bei chronisch granulomatöser Prostatitis



3.4.3 Prostatakarzinom: Malignitäts-Grading nach BÜCKING

Gerade bei der Diagnose Karzinom ist eine Objektivierung diagnostischer Kriterien besonders dringlich. Dies versuchte BÜCKING (14, 16, 17), indem er die Photographien einer großen Zahl von Prostatakarzinomen halbautomatisch analysierte. Er fand dabei heraus, dass es sich bei den pathognomonischen Kriterien nicht um eine feststehende Merkmalskombination handelt, sondern um eine variable Kombination von verschiedenen, von der Norm abweichenden Merkmalen (16). Daraus ergibt sich, dass es eine Vielzahl von verschiedenen zytologischen Bildern beim Prostatakarzinom geben kann. BÜCKING hat in sechs Merkmalen signifikante Kriterien für das karzinomatöse Prostataepithel gefunden und schlägt vor, sie je nach ihrer Ausprägung von 1 bis 3 zu bewerten, wobei das nachstehend abgebildete Schema maßgeblich ist. (Abb. 7)

Abbildung 7: Malignitätsgrading des Prostatakarzinoms nach BÜCKING (16)

	Bewertungsziffer		
	1	2	3
Kern- größe			
Kern- größen- variabilität			
Nukleolen- größe			
Nukleolen- größen- variabilität			
Zelldis- soziation			
Kern- abstands- variabilität			

Signifikante Merkmale sind somit:

1. Kerngröße
2. Kerngrößenvariabilität
3. Nukleolengröße
4. Nukleolenvariabilität
5. Zelldissoziation
6. Kernabstandsvariabilität (Kernordnung)

Die sechs Bewertungsziffern werden addiert, wobei eine

- Bewertungsziffernsumme von 6 - 10 dem Malignitätsgrad I,
- Bewertungsziffernsumme von 11 - 14 dem Malignitätsgrad II,
- Bewertungsziffernsumme von 15 - 18 dem Malignitätsgrad III entspricht (16).

Beim pluriformen Karzinom ist der Anteil mit dem schlechtesten Malignitätsgrad - der die Prognose bestimmt - maßgeblich.

Die interindividuelle Reproduzierbarkeit bei dieser Methode liegt nach BÜCKING (16) bei 86%.

Abbildung 8: Hochdifferenziertes lokalisiertes Prostatakarzinom Grad I im zytologischen Präparat (li. Bildseite)

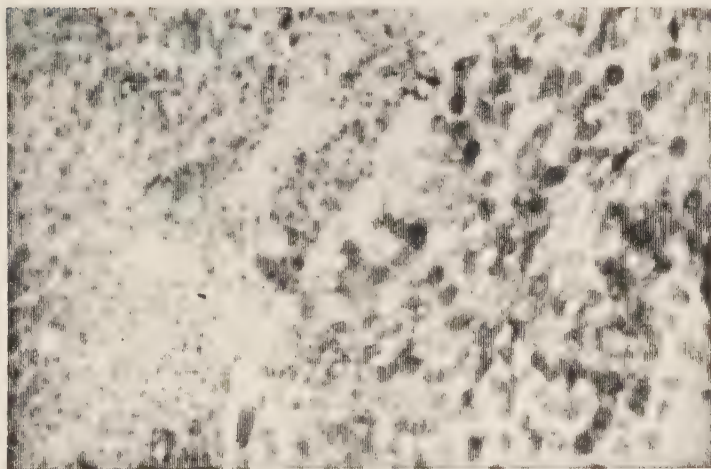


Abbildung 9: Mitteldifferenziertes Prostatakarzinom Grad II
im zytologischen Präparat

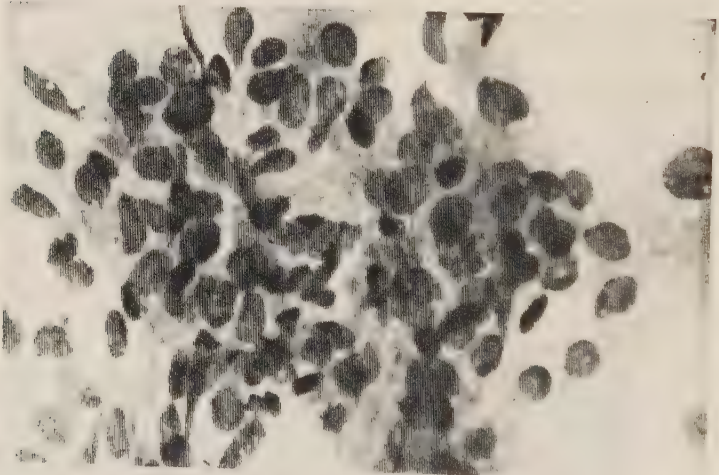
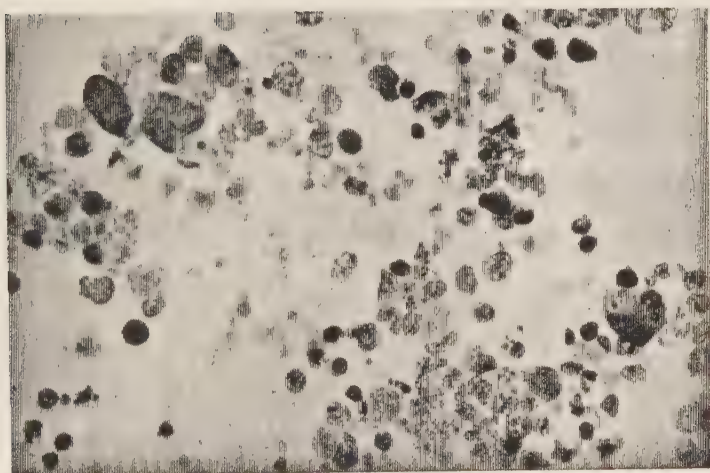


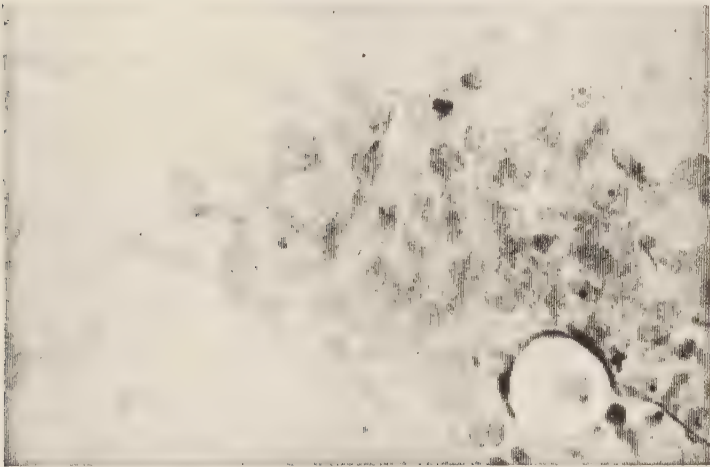
Abbildung 10: Niederdifferenziertes Prostatakarzinom Grad III
im zytologischen Präparat



3.4.4 Zytologisch-morphologische Veränderungen beim hormon-behandelten Prostatakarzinom

Es besteht die Möglichkeit, auch die Effektivität der Therapie beim konservativ behandelten Prostatakarzinom zytologisch zu kontrollieren. Dazu wurden 1977 von LEISTENSCHNEIDER und NAGEL die therapiebedingten Regressionszeichen detailliert klassifiziert und - in Anlehnung an das histologische Regressions-Grading von ALKEN, DHOM und Mitarb. (5) - Kriterien für das sogenannte zytologische Regressions-Grading erstellt (66). Die Regressionszeichen ließen sich sowohl am Zellkern als auch am Zytoplasma nachweisen; bei deutlicher Tumorregression fanden sich unabhängig vom Differenzierungsgrad kombiniert folgende Merkmale (Abb. 11).

Abbildung 11: Regressionszeichen im zytologischen Präparat bei
hormonbehandelten Prostatakarzinomen
(Abbildung hier entsprechend dem Regressionsgrad VI)



1. Kernpyknosen
2. Verkleinerung oder Schwund der Nukleolen
3. Zellkernverkleinerung
4. Rarefizierung der Zellkerne

Bei geringer Tumorregression waren im allgemeinen nur die ersten beiden Merkmale vorhanden; zusätzlich wurden häufig noch Zytoplasmavakuolen, Zytoplasmaschrumpfungen und Kernvakuolen nachgewiesen und als geringe Regressionszeichen eingeordnet (69). Somit waren für die Beurteilung des Regressions-

grades objektiv nachvollziehbare Kriterien vorhanden, aus denen LEISTENSCHNEIDER und NAGEL folgende Tabelle mit sechs Abstufungen des Regressionsgrades aufstellen (Tab. 1).

Tabelle 1: Bewertungsschema des zytologischen Regressionsgradings beim Prostatakarzinom

Regressionsgrad	Zytomorphologischer Befund	Therapieeffekt
0	Karzinom nicht mehr nachweisbar	sehr gut
II	Epithelatypien, max. Pap.III-IV deutliche Regressionszeichen	gut
IV	einzelne kleine Karzinomverbände ("Restkarzinom") deutliche Regressionszeichen	ausreichend
VI	reichlich Karzinomverbände deutliche Regressionszeichen	mäßig
VIII	reichlich Karzinomverbände geringe Regressionszeichen	schlecht
X	Karzinomverbände ohne Regressionszeichen	kein Effekt

Der zytologisch feststellbare Regressionsgrad deckt sich in zahlreichen Fällen mit der klinisch (d.h. röntgenologisch bzw. szintigraphisch) feststellbaren Pro- oder Regression der Metastasen (69), so dass dem zytologischen Regressions-Grading auch eine beachtliche prognostische Bedeutung zukommt.

4. Urinzytologie

4.1 Geschichtlicher Überblick

Die Untersuchung des Urinsediments war bereits seit der Einführung des Mikroskopes in der Pathologie eine Routine-methode. Anfangs lag das Augenmerk vor allem auf dem Nachweis von Erythrozyten, Leukozyten, Zylindern und Kristallen. Man wurde aber bereits Mitte des 19. Jahrhunderts auf Epithelzellen aufmerksam, deren möglicher Hinweis auf maligne Tumoren im Harntrakt diskutiert wurde (10).

Erst im Jahr 1945 wurde durch PAPANICOLAOU die spezielle Urinzytologie eingeführt (85, 86). Obwohl sich zahlreiche Autoren mit der Erkennung normaler und pathologischer Zellen im Urin beschäftigen und durch EHRLICH die Färbung getrockneter Präparate möglich wurde, konnte die Urinzytologie auch Mitte dieses Jahrhunderts noch nicht zur Routinemethode aufsteigen. Ursache hierfür war der von den Urologen kritisierte Mangel an Zuverlässigkeit als diagnostische Methode. Man versuchte diesen Mangel - vor allem im letzten Jahrzehnt - zu beheben durch die Entwicklung verbesserter, standardisierter und damit reproduzierbarer Methoden der Materialgewinnung und -verarbeitung.

Zunächst wurde daran gearbeitet, bessere Ausstriche der Urinzytologie zu erhalten, um die diagnostische Treffsicherheit zu erhöhen (110). Die Wiederentdeckung der Phasenkontrastmikroskopie ermöglichte eine sofortige Durchmusterung der Präparate: damit war eine Motivation zum Erlernen der zytologischen Beurteilung und zur Zusammenarbeit mit dem Zytologen auch für den niedergelassenen Urologen gegeben.

Schließlich sorgten technische Verbesserungen bei der Verarbeitung des Materials für eine schnellere und sichere Herstellung der Präparate (111).

Heute wird die Urinzytologie in drei diagnostischen Bereichen eingesetzt (26):

1. Screening in Populationen mit Kanzerogen-Exposition (64)
2. Primärdiagnose des Blasenkarzinoms bei Patienten mit den Symptomen einer Blasenerkrankung (12, 27).
3. Therapiekontrolle und Rezidiverkennung des Blasenkarzinoms (89).

4.2 Materialgewinnung und -verarbeitung bei der Urinzytologie

Über einen Katheter oder im Anschluß an die Zystoskopie über den Zystoskopschaft werden in die entleerte Blase etwa 200 ml physiologische Kochsalzlösung instilliert und damit die Blase gespült.

Die Spülflüssigkeit wird sofort weiterverarbeitet: Sie wird in großen Zentrifugengläsern 10 Min. lang bei 2000 U/min. zentrifugiert. Anschließend wird der Überstand völlig abge-

kippt und das Sediment im Verhältnis 1 : 1 mit Fixierlösung (45% Methanol, 45% Aqua dest., 10% Essigsäure) aufgeschwemmt und in spitze Zentrifugengläser gefüllt. Nach einer Einwirkzeit von 15 min. wird die Lösung erneut 5 min. bei 2000 U/min. zentrifugiert und wieder der Überstand abgekippt. Zum Sediment wird jetzt die gleiche Menge Pectin-Lösung (0,2% Citruspectin, 40 ml Glycerin ad 1000 ml Aqua dest.) zupipettiert. Die Lösung wird mit einer Pasteurpipette mit Gummistopfen gut durchgemischt und auf Objektträger aufgetragen. Die Präparate werden nun luftgetrocknet und 24 Std. später nach Papanicolaou gefärbt. Anschließend werden die Objektträger mit Canada-Balsam naß eingedeckt (57). Die konsequente - auch zeitliche - Beachtung dieses Schemas ist unbedingt notwendig, um nicht eine hohe Zahl von unbrauchbaren Präparaten zu erhalten, da sich eine Reihe von Fehlerquellen auswirken kann:

- exfoliierte Zellen degenerieren bei Zumischung von Urin rasch. Bereits nach 1 Std. können degenerative Veränderungen erkannt werden, was höchstwahrscheinlich auf die Anwesenheit proteolytischer Enzyme und bakterieller Zytolysine im Urin zurückzuführen ist (79). Deswegen muß die Spülflüssigkeit sofort zentrifugiert werden (111).
- Bei der Papanicolaou-Färbung können die Zellen im Alkoholbad vom Objektträger gleiten. Es besteht das Risiko des Zellverlusts; ausserdem können andere Objektträger kontaminiert werden (111).
- Die Zellkerne des Urothels werden bei der Papanicolaoutechnik leicht überfärbt. Es ist deswegen notwendig, im Hämatoxylinbad die Zeit von 2 min. nicht zu überschreiten (111).

4.3 Zytologisch differenzierbare Krankheitsbilder

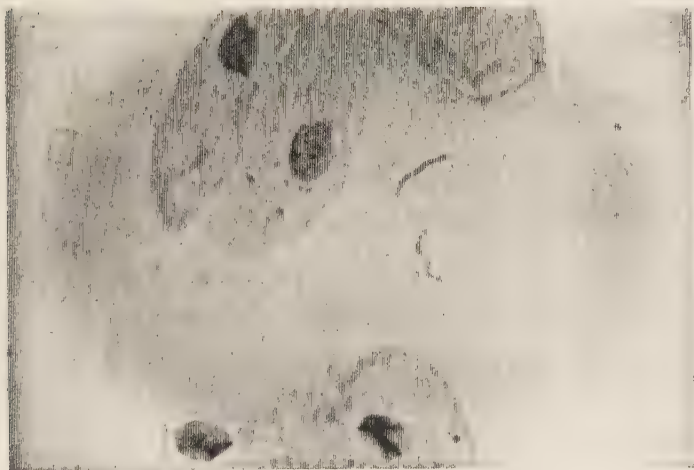
4.3.1 Zytologie des normalen Übergangsepithels

Der Harntrakt ist vorwiegend mit Übergangsepithel ausgekleidet, das aus 3 - 7 Zellagen besteht. Die Größe der oberflächlichen Zellen variiert stark; meist sind sie größer als die darunterliegenden, haben mehr Zytoplasma und können einen oder mehrere Kerne enthalten (Abb. 12). Sie bedecken im allgemeinen einige darunterliegende Zellen, die bezüglich Größe und Kernzahl eine geringere Variationsbreite haben (111).

In dem durch Blasenspülung gewonnenen Urinsediment findet man sowohl Zellen der tiefen wie auch der oberflächlichen Schicht; die tiefen Zellen sind rundlich, zylinder- oder birnenförmig und haben einen mittelständigen Zellkern.

Die Form der oberflächlichen Zellen ist regenschirmförmig und rhomboid. Das Zytoplasma der Übergangsepithelzellen färbt sich in der Papanicolaou-Färbung blau-grau bis rosa an; Randbezirke der oberflächlichen Zellen können dunkler gefärbt sein und kleine Vakuolen aufweisen. Die Zellkerne der oberflächlichen Zellen, die im allgemeinen etwas größer als die der Basalzellen sind, können eine deutlich sichtbare Chromatinstruktur zeigen (111).

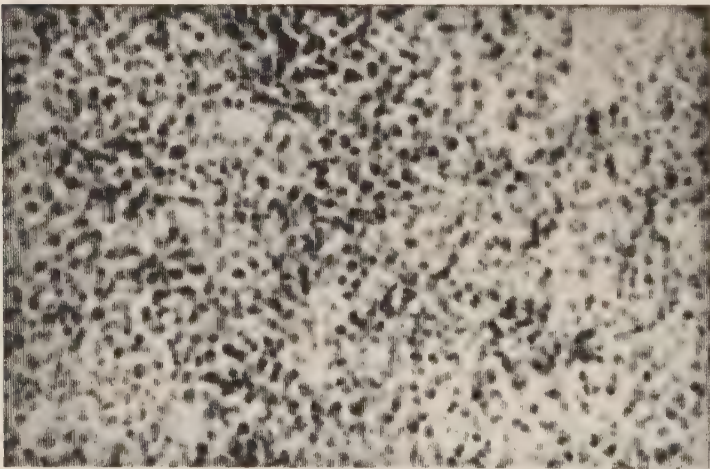
Abbildung 12: Normales Übergangsepithel im zytologischen Präparat



4.3.2 Zytologisches Bild bei Zystitis

Bei der durch eine bakterielle Infektion hervorgerufenen Zystitis (Abb. 13) enthält das Urinsediment mehr Urothelzellen als normalerweise; ausserdem finden sich Leuko- und Histiozyten sowie Bakterien. Die Urothelzellen zeigen eine Vergrößerung oder eine Pyknose des Kerns und im Zytoplasma ist eine verstärkte Vakuolisierung zu erkennen. Die Zellkerne variieren stärker in ihrer Größe und können prominente Vakuolen aufweisen. Da diese entzündungsbedingten Merkmale - zusammen mit weiteren Veränderungen (s.u.) - auch bei malignen Blasen-erkrankungen auftreten können, kann die sichere Differenzierung des Krankheitsbildes Schwierigkeiten bereiten (27, 111).

Abbildung 13: Massive Zystitis im zytologischen Präparat



4.3.3 Zytologisches Bild bei Bilharziose

Patienten mit Bilharziose haben ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Blasen-tumor zu erkranken (s.o.).

Um die Schistosomeneier herum entstehen Granulome (7), bei denen sich im Laufe der Zeit eine Fibrose bildet. Die gesamte Schleimhaut kann sich metaplastisch zu Plattenepithel umwandeln.

Das zytologische Bild zeigt vermehrt Plattenepithelzellen; ausserdem werden meistens Schistosomeneier gefunden: dies sind ovale Strukturen, die an einer Seite eine dornartige Ausstülpung haben und deren Randsaum sich in der Papanicolaou-Färbung rosa anfärbt (Abb. 14).

Abbildung 14: Schistosomeneier im zytologischen Präparat



4.3.4 Zytologisches Bild bei urothelialen Tumoren

Die zytologische Einteilung der urothelialen Tumoren wird an der Urologischen Klinik der Universität München nach der G-Kategorie der UICC für den histologischen Differenzierungsgrad der Blasenkarzinome vorgenommen (108).

Diese unterscheidet zwischen gutartigem Papillom und drei Differenzierungsgraden beim Karzinom:

4.3.4.1 Das Papillom

Beim Papillom können - im Gegensatz zum normalen Urothel - mehr als 8 Zellagen übereinanderliegen. Im zytologischen Präparat finden sich Zellen mit ovalen verlängerten Kernen, evtl. mit leichter Hyperchromasie. Bei Zellgruppen sind die Kerne palisadenartig angeordnet (4, 111).

4.3.4.2 Tumor Grad I

Zusätzlich zu den beim Papillom beschriebenen Atypien können beim Grad I-Karzinom mehrere gering vergrößerte Nukleolen oder ein großer Nukleolus und eine leichte Anisokaryose auftreten. Die Relation zwischen Nukleolus und Nukleolen bleibt günstig; d.h. die großen Nukleolen sind auch in großen Kernen zu finden. Die Chromatinstruktur kann in der Papanicolaou-Färbung leicht verdichtet sein; auch eine geringe Kernüberlappung ist gelegentlich zu finden (118), (Abb. 15).

Abbildung 15: Hochdifferenziertes Blasenkarzinom im zytologischen Präparat (G I)

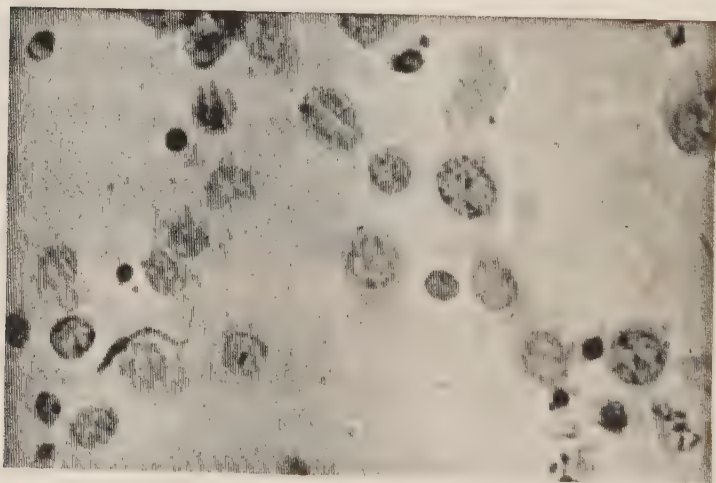


4.3.4.3 Tumor Grad II

Die Zellen sind im allgemeinen in Gruppen angeordnet und es besteht eine Zellkernpolymorphie und -überlappung. Die Zellkerne sind rund bis oval; einige abnorme Formen sind ebenfalls anzutreffen. Sie sind in der Papanicolaou-Färbung blaß mit einer hervortretenden Kernmembran und einer Ver-

klumpung des Chromatins. Es finden sich Nukleolen. Das Verhältnis von Zellkern zu Zytoplasma ist größer als normal. Es ist aber noch gut möglich, die Zellen als Übergangsepithelzellen zu identifizieren (Abb. 16) (118).

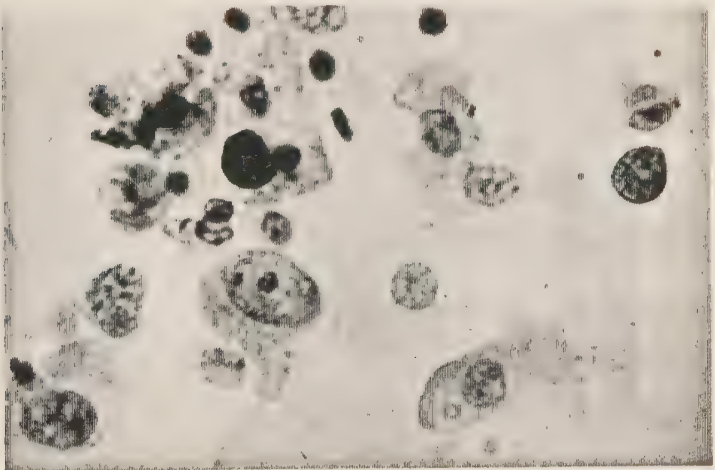
Abbildung 16: Mitteldifferenziertes Blasenkarzinom im zytologischen Präparat (G II)



4.3.4.4 Tumor Grad III

Hier weist das Zellbild so gut wie immer eindeutige Malignitätskriterien auf, so dass die Diagnose nicht schwierig ist: die meisten Zellen liegen vereinzelt, selten nur noch im papillären Verband. Die Zellkerne sind groß und zeigen eine sehr deutliche Hyperchromasie. Bei den Zellverbänden findet sich Kernüberlappung, ausserdem treten Riesenzellen auf. Die Zellkerne können eine unregelmäßige, abnorme Form haben und einen sehr prominenten Nukleolus aufweisen, dessen Größe im Verhältnis zur Kerngröße ungünstig ist. Zellen vom Differenzierungsgrad III können teilweise nicht mehr als Übergangsepithelzellen erkannt werden (Abb. 17) (118).

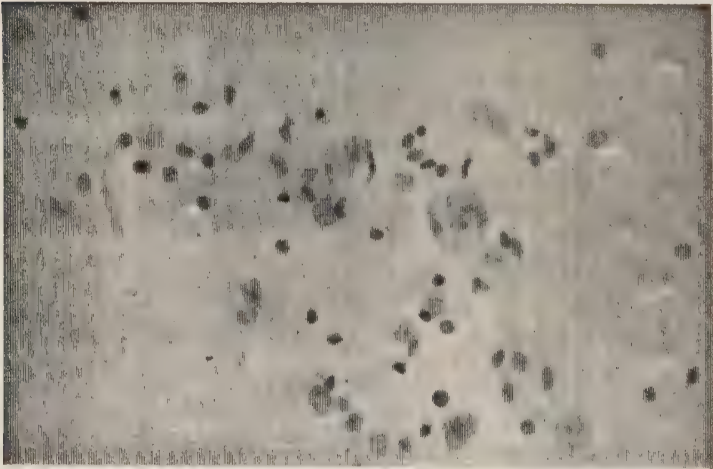
Abbildung 17: Niederdifferenziertes Blasenkarzinom im zytologischen Präparat (G III)



4.3.5 Zytologisches Bild bei Zytostatika-Therapie

Die Chemotherapeutika, die zur Behandlung von Blasentumoren instilliert werden, können zu Epithelveränderungen führen, die strahlenbedingten Veränderungen ähnlich sind: es finden sich eine Vergrößerung der Zellen und der Zellkerne, abnorme Zellformen, Mehrkernigkeit und Vakuolisierung des Zytoplasma, welches in der Papanicolaou-Färbung zusätzlich bräunliche Granula enthält. Ausserdem können viele degenerierte Zellen mit Karyorhexis vorhanden sein, deren Einordnung als gut- oder bösartig sehr schwierig sein kann (Abb. 18) (118).

Abbildung 18: Zytostatika-bedingte Veränderungen des Urothels im zytologischen Präparat



5. Die Bewertung der zytologischen Diagnostik im Querschnitt der aktuellen Literatur

Die Prostata- wie auch die Urinzytologie finden erst in den letzten Jahren breitere Anwendung. Ihre zunehmende Bedeutung spiegelt sich in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wider. Im Rahmen der eigenen Untersuchung wird deshalb versucht, einen Überblick über den bisherigen Stellenwert der Zytologie in der Literatur zu geben, wobei insbesondere

- ihre objektivierbare Zuverlässigkeit im Vergleich mit anderen diagnostischen Methoden und
- ihre technische Handhabbarkeit beurteilt werden sollen.

5.1 Die Prostatazytologie

Die Prostatazytologie war in Deutschland bis vor 12 Jahren nahezu unbekannt. Erst als FAUL 1970 und GÖTTINGER 1976 auf Veranlassung der Urologischen Klinik der Universität München erste Erfahrungen in Schweden sammeln konnten, gewann diese Untersuchungsmethode an Bedeutung. Die entscheidende Bedingung für die zunehmende Verbreitung, die sie in den letzten Jahren gewonnen hat, liegt in der Tatsache, dass die transrektale Feinnadelbiopsie zur Gewinnung zytologischen Materials aus der Prostata für den Patienten - sowohl die Untersuchung selbst als auch nachfolgende Komplikationen betreffend - ungleich weniger belastend ist als eine histologische Gewebentnahme.

Um die zytologische Diagnostik der histologischen zumindest ebenbürtig zu machen, wurden in den letzten Jahren sowohl

auf dem Gebiet der Gewinnung ausreichenden Materials und der Herstellung einwandfreier Präparate als auch im Bemühen, die zytologischen Kriterien so objektiv wie möglich zu fassen, große Erfahrungen gesammelt:

5.1.1 Das Malignitätsgrading beim Prostatakarzinom

Da der Ausschluß oder die Diagnose eines Tumors und dessen Differenzierungsgrad die wichtigste Aufgabe der Prostatazytologie ist, wurden seit dem Beginn ihrer Anwendung Vergleiche mit histologischen Proben vom gleichen Patienten gemacht. Materialgrundlage für die Histologie waren meist durch transrektalen oder perinealen Zugang gewonnene Stanzbiopsien, seltener transurethrale Gewebsentnahmen.

Die von ESPOSTI (1966, 1968, 1971) (24, 25, 26) entwickelten zytodiagnostischen Kriterien des Prostatakarzinoms - er unterteilte in 3 Malignitätsgrade - waren jahrelang die Grundlage für die zytologisch gestellten Diagnosen. ESPOSTI (1966)(24) selbst gibt dabei einen Prozentsatz von falsch-negativen Ergebnissen von 10% an. Falsch-positive Zytologiebefunde traten bei ihm nicht auf. Die Methode bewährte sich allerdings bei Nachahmern weniger als beim Autor selbst: für das Grading nach ESPOSTI fanden VOETH u. Mitarb. (1978) (109) nur eine Reproduzierbarkeit von 61%; andere Autoren gaben falsch negative Ergebnisse von bis zu 18% (44) und falsch positive von 6,1% (90) an. VOETH (1978) versuchte deshalb, eine neue Schematisierung aufzustellen, die eine bessere Reproduzierbarkeit ermöglichen sollte (109). Die 1973 von FAUL entwickelten Kri-

terien für das Malignitätsgrading (30) - er unterteilte die Karzinome in 4 Untertypen, wobei der Differenzierungsgrad IV dem anaplastischen Karzinom zugeordnet wurde - bewährten sich ebenfalls bei den Untersuchungen des Autors selbst, der eine Treffsicherheit von 92% im Vergleich mit der Histologie erzielte. Aber auch diese Bewertungskriterien waren in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt durch die mangelnde Reproduzierbarkeit bei anderen Wissenschaftlern. BOCKING gibt in seiner im Mai 1983 erschienenen Arbeit (16) einen tabellarischen Überblick über zytologisch-histologisch vergleichende Untersuchungen von 10 Autoren zwischen 1966 und 1975. Er berechnet aus den jeweiligen Angaben bezüglich der Treffsicherheit der zytologischen Ergebnisse einen Mittelwert. Hierbei kommt er auf 7,3% falsch-negative und auf 2,8% falsch-positive Ergebnisse. Diese Zahlen würden an sich eine hohe Treffsicherheit widerspiegeln. Sie sind jedoch aus zwei Gründen fragwürdig: erstens lag den einzelnen Untersuchungen eine unterschiedliche große Materialmenge zugrunde, was nicht einen Vergleich der Ergebnisse, wohl aber die Berechnung eines Mittelwertes daraus verbietet. Zweitens, sind in der Tabelle keine Untersuchungen wie die von VOETH u. Mitarb. (109) eingeschlossen, der wesentlich ungünstigere Ergebnisse erzielt hat, nämlich nur in 46% der Fälle eine Übereinstimmung mit den histologischen Befunden. Allgemein anerkannt ist jedoch, dass die Zahl der falsch-positiven zytologischen Befunde hauptsächlich zu Lasten der fälschlich als Grad I-Karzinome eingestuften Zytologiebefunde geht, denen in Wirklichkeit eine Prostatitis zugrunde liegt (16, 38, 109).

Das 1980 von BÜCKING (14) vorgeschlagene und von dem seit 1980 bestehenden "zytologisch-pathologischen Arbeitskreis" modifizierte neue zytologische Grading, das im Kapitel 3.4.3 dieser Arbeit ausführlich beschrieben wurde, läßt erhoffen, dass mit dieser Methode größtmögliche Objektivität erreicht wird: bei der Beurteilung zytologischer Präparate konnte hinsichtlich des Gradings eine interindividuelle Reproduzierbarkeit von 85% erreicht werden (80).

Bezüglich der Vergleiche zwischen zytologischen und histologischen Befunden ist festzuhalten, dass auch letztere keine absolut verlässliche Grundlage für eine richtige Diagnose darstellen: mehrere Autoren wie SCHMIEDT (93), HEINAU u. Mitarb. (44), SCHUBERT u. Mitarb. (96), VOETH u. Mitarb. (109), KASTENDIECK (60), MÜLLER u. Mitarb. (80), ACKERMANN u. Mitarb. (1) und FAUL (38) wiesen im Rahmen von breit angelegten Untersuchungen darauf hin, dass die Stanzbiopsie unsicher ist und z.B. im Gegensatz zum Operationspräparat nach Prostatektomie eine totale Abweichung von immerhin 9,2% aufweisen kann (60).

Auch hier scheint ein großer Anteil der falsch-positiven Ergebnisse auf fälschlich als hochdifferenzierte Karzinome eingestufte Präparate zurückzuführen zu sein (46). Im Gegensatz zur Feinnadelbiopsie wird bei dem durch Stanzbiopsie entnommenen histologischen Material wesentlich häufiger eine Unterschätzung des Malignitätsgrades, ein sog. Undergrading festgestellt (60). Dies ist dadurch zu erklären, dass auch bei mehreren Stanzbiopsien der Tumor nicht immer in seiner ganzen Ausdehnung zu erfassen ist, während es mit der dünnen Feinnadel möglich ist,

bei entsprechend ausgedehnten Tumoren beliebig oft fächerförmig alle verdächtigen Areale zu biopsieren (33).

5.1.2 Die Verlaufskontrolle beim hormonbehandelten Prostatakarzinom

Der Stellenwert der Prostatazytologie in der Verlaufskontrolle beim hormonbehandeltem Karzinom nach den Kriterien, wie sie im Kapitel 3.4.4 dieser Arbeit dargestellt sind, ist ebenfalls anhand vieler Untersuchungen beschrieben worden.

Der wichtigste Aspekt ist hierbei das am zytologischen Präparat ablesbare Ausmaß des Therapieerfolgs. Das hat einerseits therapeutische Konsequenzen und gibt andererseits Hinweise auf die Prognose für die Erkrankung.

Der Hormoneffekt läßt sich an der gesunden Prostatazelle nach etwa 1 Monat anhand auftretender Plattenepithelmetaplasien nachweisen, die aber nichts mit dem Ansprechen der Karzinomzellen auf die Therapie zu tun haben (16).

Die Beurteilung des Hormoneffekts an der Karzinomzelle ist frühestens nach einem Monat, in der Regel zumindest nach 6 Monaten möglich. Die Hormonwirkung ist am Grad der Tumorrogression auch im histologischen Präparat nachweisbar: HELPAP u. Mitarb. (46) stellten unter Hormonbehandlung histologisch eine deutliche Tumorrogression im Vergleich zum histologischen Bild vor Therapiebeginn fest. LEISTENSCHNEIDER und NAGEL erreichten bei 102 simultan zu den Aspirationsbiopsien durchgeführten Stanzbiopsien bei hormonbehandelten Tumoren eine Übereinstimmung von 97% (69).

Die Bewertung des Regressionsgrades der Tumorzellen nach Östrogenbehandlung hat sich im Laufe der letzten 12 Jahre gewandelt: ESPOSTI teilte 1971 (26) drei Regressionsstufen ein; die gleiche Klassifikation wurde von FAUL u. Mitarb. (29) noch übernommen. KELLER u. Mitarb. (61) unterschieden 1981 bereits 5 Abstufungen, und die inzwischen von LEISTENSCHNEIDER und NAGEL (69) erstellte Aufteilung, die im Kapitel 3.4.4 dieser Arbeit dargestellt ist, unterscheidet 6 Grade der Regression, abgestuft zwischen einem sehr guten und keinem Therapieeffekt. Dabei hat sich bei allen größeren Untersuchungen gezeigt, dass das Ansprechen der Hormontherapie im wesentlichen vom Differenzierungsgrad des Karzinoms abhängt: ESPOSTI (1971) (26) gibt für den zytologisch diagnostizierten Differenzierungsgrad I ein gutes Ansprechen der Hormontherapie in 73% der Fälle an; beim Differenzierungsgrad II sind es 46% und beim Differenzierungsgrad III nur noch 8,7%. Ähnliche Erfahrungen machte FAUL (1971) (29), der beim Differenzierungsgrad I in allen Fällen einen sehr guten, beim niederdifferenzierten Karzinom aber stets nur einen mäßigen bis gar keinen Hormoneffekt feststellte.

Die Tatsache, dass das Karzinom umso weniger auf die Hormontherapie anspricht, je geringer sein Differenzierungsgrad ist, hat auch Konsequenzen bezüglich der Prognose für den Patienten: in der bei FAUL u. Mitarb. (29) aufgeführten Übersicht wird beim Patienten mit niedrig differenziertem Karzinom, bei dem in gleicher Weise die Östrogenempfindlichkeit abnimmt, mit größerer

Häufigkeit eine Metastasierung beobachtet. Diese Ergebnisse wurden auch in den Arbeiten von ESPOSTI (26), KELLER u. Mitarb. (1981) (61), FAUL u. Mitarb. (1978) (31) und LEISTENSCHNEIDER und NAGEL (69) bestätigt. Die Überlebenszeit der Patienten mit einem Prostatakarcinom vom Differenzierungsgrad III unter Hormonbehandlung beträgt nach FAUL u. Mitarb. durchschnittlich nur 2 1/4 Jahre (31). Es wird deshalb als fraglich angesehen, ob eine Hormontherapie in solchen Fällen noch seine Berechtigung hat (31).

5.1.3 Spärliches Untersuchungsmaterial und unbrauchbare

Präparate: technische Probleme bei der Prostatazytologie

Die relativ komplizierte Technik der Aspirationsbiopsie bringt es mit sich, dass die Gewebsentnahme nicht in jedem Fall gelingt, bzw. dass nicht in jedem Fall genügend Material aspiriert wird, um eine sichere Diagnose zu stellen.

Dass dabei auch die Beschaffenheit der Prostata eine Rolle spielt, zeigt beispielsweise der deutlich höhere Anteil an Präparaten mit nicht ausreichendem Material bei Patienten mit bestrahltem bzw. hormonbehandeltem Karzinom: die Tumorzellen können zwischen Bindegewebsfasern eingeschlossen und durch Aspiration nicht zu gewinnen sein, so dass die nun fehlende Nachweisbarkeit von Tumorzellen nicht in jedem Fall mit einem guten Therapieerfolg gleichzusetzen ist.

LEISTENSCHNEIDER und NAGEL (69) fanden in bis zu 12% der Fälle nach Bestrahlung und Hormontherapie unzureichendes Zellmaterial, während sich der Prozentsatz im Gesamtgut der Biopsien (n=600)

nur auf 5,2% belief. Deswegen hält BUCKING (16) die Stanzbiopsie zur Beurteilung der Tumorregression für repräsentativer.

Über die Anzahl derjenigen Präparate, die technisch völlig unbrauchbar sind, werden in der Literatur selten Angaben gemacht. Bei multizentrischen Karzinomstudien soll ihr Anteil bei bis zu 70% liegen (58).

FAUL berichtet 1973 bei insgesamt 350 Biopsien (30) von einem Prozentsatz von 7,1% unbrauchbarer Präparate infolge schlechter Entnahmetechnik oder Verunreinigung des Materials.

5.2 Die Urinzytologie

Die Urinzytologie hat in der Diagnostik und der Überwachung von Erkrankungen des Harntraktes in den letzten Jahren weitgehende Anerkennung gefunden. Wie alle diagnostischen Methoden hat sie aber - auch in der Hand von Fachleuten - ihre Begrenzungen und Fehlerquellen. Für den Kliniker ist es deshalb wichtig zu wissen, in welchen Fällen von ihr eine große diagnostische Zuverlässigkeit zu erwarten ist und wann auch mit falschen Ergebnissen gerechnet werden muß.

Zur Beurteilung der Treffsicherheit wird auch bei der Urinzytologie in erster Linie der Vergleich der zytologischen mit den histologischen Ergebnissen herangezogen. In der Literatur existieren zwei große Aufstellungen, die die Ergebnisse von 19 (12) bzw. 24 Arbeitsgruppen (111) aus den Jahren 1945 - 1972 zusammenfassen. Danach liegt die Treffsicherheit der zytologischen Diagnose im Vergleich zur Histologie bei den verschiedenen Autoren zwischen 55 und 100%. Wie aber bereits DROESE u. Mitarb. (23)

feststellten, sind diese Ergebnisse nur schlecht miteinander vergleichbar, da verschiedene Materialien wie Blasenspülflüssigkeit, Spontanurin und Katheterurin untersucht wurden. Weiterhin blieb bei den Ergebnissen unberücksichtigt, wie groß die Zahl der Proben war und ob es sich um die Diagnostik von Primärtumoren oder Rezidiven handelte. ESPOSTI u. Mitarb. (1972) (27), die Blasenspülflüssigkeit als Untersuchungsmaterial verwendeten, erreichten bei der Erstuntersuchung von bisher nicht behandelten Blasentumoren eine Bestätigung des histologisch verifizierten Tumors in 71%, wobei gutartige, papilläre Tumoren eingeschlossen waren, so dass die Treffsicherheit für die Karzinome noch etwas höher gelegen haben muß (23). BEYER-BOON u. Mitarb. (1978) (12) berichten über eine Treffsicherheit der Urinzytologie bei jeweils 2 Kontrollen mit Spontanurin von 89%; DROESE u. Mitarb. (1982) (23) erreichten bei Verwendung von Blasenspülflüssigkeit eine Übereinstimmung bei ebenfalls jeweils zwei Proben von 67%. Auch bei den beiden letztgenannten Untersuchungen waren histologisch diagnostizierte Tumoren die Vergleichsgrundlage. Eine Aufschlüsselung der Ergebnisse bezüglich des Differenzierungsgrades des Karzinoms ergab folgende Verteilung: LOENING u. Mitarb. fanden bei 355 Proben für die Differenzierungsgrade I-II eine Übereinstimmung mit der Histologie in 47% und beim Differenzierungsgrad III in 97% der Fälle (70). BEYER-BOON u. Mitarb. (1978) berichten eine Treffsicherheit bei G II-Tumoren von 79%, bei G III-Tumoren von 92% und beim anaplastischen Karzinom von 98% (n = 414) (12). ROBBEN u. Mitarb. (91) ermittelten für G I 78%, für G II 94% und für G III 96% (n = 1122).

DROESE u. Mitarb. (1982) (23) schließlich erzielten eine Übereinstimmung bei G I-Tumoren in 29%, bei G II-Tumoren in 48% und bei G III-Tumoren in 63% (n = 88). Es zeigt sich somit deutlich, dass die zytologische Diagnose des Karzinoms umso schwieriger ist, je höher sein Differenzierungsgrad liegt. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass die oben erwähnte Aufstellung von BEYER-BOON u. Mitarb. (12) die Grad I-Karzinome ausklammert, da sie von der Autorin und auch von anderen Untersuchungen (z.B. HARRIS u. Mitarb., 1971) (43) zytologisch nicht erkannt werden konnten. Dem stehen jedoch die Ergebnisse von RUBBEN (91) und DROESE (23) entgegen.

Die Sensitivität, d.h. der Prozentsatz richtig-positiver Diagnosen, ist somit abhängig vom Tumorgrad; beim prognostisch besonders ungünstigen niederdifferenzierten Tumor zeigt die zytologische Beurteilung die größte Zuverlässigkeit.

Eine besondere Beachtung in der Urinzytologie verdienen - wieder im Vergleich zur Histologie - die scheinbar falsch positiven Ergebnisse: in der Literatur werden mehrfach Fälle erwähnt, bei denen die Zytologie auf einen Tumor hinweist, wo aber vorerst weder makroskopisch (47, 71, 111) noch histologisch (23, 28, 81) ein Tumor nachzuweisen ist. Verlaufskontrollen zeigen, dass der positive zytologische Befund nicht selten erst nach einem längeren Zeitintervall zystoskopisch oder histologisch verifiziert werden kann. Dieses Zeitintervall liegt im allgemeinen im Bereich von Monaten; MARSHALL u. Mitarb. (71) berichten allerdings sogar von einem Fall, in dem die

Zytologie 20 Jahre vor dem Auftreten eines Tumors bereits positiv gewesen sein soll.

Auch MURPHY (81) spricht sich dafür aus, dass falsch positive Ergebnisse eher auf eine frühe Neoplasie verdächtig sind, als auf einem Irrtum des Zytologen beruhen. Hinter diesen in nachhinein bestätigten Tumoren verbergen sich meistens Carcinomata in situ, die makroskopisch oft nicht erkennbar sind.

DROESE (23) führt die hohe Sensitivität der Urinzytologie beim Carcinoma in situ auf die geringe Zellkohäsion bei dieser Tumormorph zurück. Eine weitere Ursache für einen makroskopisch und histologisch noch nicht verifizierbaren Tumor kann das noch nicht sichtbare Rezidiv eines Blasentumors sein: ORANDI u. Mitarb. (84) berichten über eine hohe Tauglichkeit der Urinzytologie zur frühen Rezidivverkenntung und de VOOGT u. Mitarb. (111) konnten in 27,5% ein Rezidiv durch die Zytologie früher nachweisen als durch andere diagnostische Methoden, wobei sich aber in 7,5% der positiven Zytologiebefunde das Tumorrezidiv klinisch nicht bestätigen ließ und damit möglicherweise falsch-positiv war. Aus diesem Grund empfiehlt DROESE (23) einen zytologischen Befund erst dann als falsch-positiv zu deklarieren, wenn zusätzliche Untersuchungen negativ ausfallen. In letzter Zeit wurden verschiedene Untersuchungsmethoden entwickelt (3, 64, 115), die zwar per se nicht ganz die Treffsicherheit der Urinzytologie erreichen, die aber bei unklaren Fällen wertvolle Zusatzinformationen bieten können. Hierzu zählt vor allem die durchflußzytophotometrische Zellkern-DNS-Bestimmung (107, 115).

Hiermit können vor allem falsch-positive Befunde zu Lasten richtig positiver Ergebnisse eliminiert werden.

Der Anteil richtig negativer Diagnosen, also die Spezifität der Urinzytologie, ist hoch: de VOOGT u. Mitarb. (111) berechnen eine Spezifität von 99%. Ausnahmen scheinen bei Urolithiasis, Zytostatikabehandlung und vor allem bei entzündlichen Veränderungen aufzutreten.

DROESE wies nach, dass fast die Hälfte der falsch-negativen Ergebnisse bei seinem Untersuchungsmaterial auf Interpretationsfehler zurückzuführen war und leitet daraus ab, dass diagnostische Erfahrung und personelle Kontinuität als die wesentlichen Voraussetzungen für eine Optimierung der zytologischen Diagnostik anzusehen sind (23).

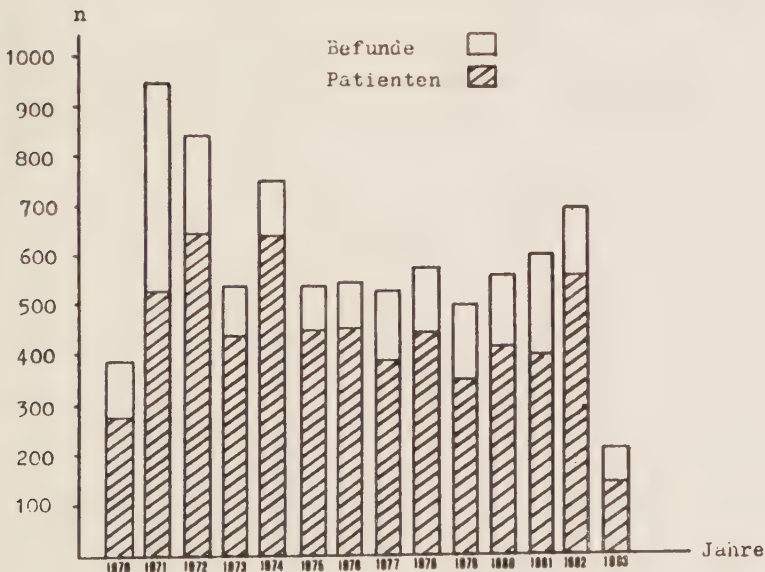
D. Klinischer Teil

6. Prostatazytologie

6.1 Material und Methode

An der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München wurden im Zeitraum zwischen Januar 1970 und April 1983 insgesamt 8052 Aspirationsbiopsien bei 6052 Patienten durchgeführt (Abb. 19).

Abbildung 19: Jährlich von Januar 1970 bis April 1983 durchgeführte Aspirationsbiopsien



Das Krankengut bestand zum einen aus Männern, bei denen entweder wegen eines suspekten rektalen Tastbefundes oder wegen klinischer Symptome, die auf ein Prostatakarzinom hindeuteten, eine Aspirationsbiopsie vorgenommen wurde, und zum anderen aus Patienten, die wegen suspekter Zellveränderungen in der Zytologie oder zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eines Karzinoms in Behandlung waren.

Bei der Auswertung der zytologischen Befunde in der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche Ergebnisse berücksichtigt, d.h. auch diejenigen Präparate, die wegen spärlichen oder unbrauchbaren Materials nur eingeschränkt oder überhaupt nicht beurteilt werden konnten. Dies geschah in der Absicht, nicht nur die Aussagefähigkeit der Prostatazytologie bezüglich der verschiedenen Krankheitsbilder zu beleuchten, sondern auch um herauszufinden, in welchem Prozentsatz sie bezüglich des gesamten Krankengutes eine relevante Information über das Krankheitsgeschehen bieten kann. Dies war, wie sich zeigen sollte, in nicht wenigen Fällen durch technische Probleme limitiert.

In diesem Zusammenhang wurde ausserdem untersucht, inwieweit subjektive Faktoren bei der Beurteilung von Befunden eine Rolle spielen: legte sich z.B. der Untersucher bei eingeschränkter Beurteilbarkeit des zytologischen Materials eher auf eine Diagnose fest, wenn bereits frühere histologische oder zytologische Befunde vorlagen? Inwieweit wurde einer zytologisch gestellten Verdachtsdiagnose klinisch Rechnung getragen; d.h. inwieweit wurden Empfehlungen hinsichtlich einer

weiteren Diagnostik befolgt?

In der vorliegenden Arbeit wurde grundsätzlich jedes zytologische Ergebnis dem rektalen Tastbefund gegenübergestellt, um die Korrelation mit dem jeweiligen Krankheitsbild herzustellen. Der Tastbefund beschreibt die Größe und die Konsistenz der Prostata und das Vorhandensein von Knoten, die - soweit möglich - ebenfalls nach ihrer Größe unterteilt wurden.

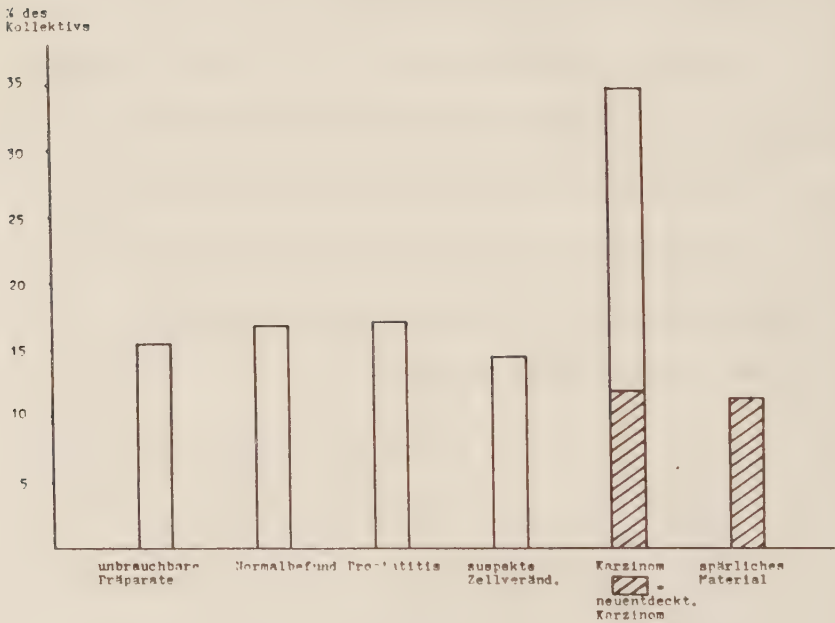
Ausserdem wurde erfasst, wie häufig ein Zustand nach transurethraler Resektion bestand. Über die Abgrenzbarkeit der Prostata gegenüber der Umgebung waren so selten genaue Angaben vorhanden, dass in dieser Arbeit auf diese Fragestellung verzichtet werden musste.

Weitere Fragestellungen beziehen sich auf das jeweilige Krankheitsbild und werden in den betreffenden Kapiteln gesondert vorgestellt.

Die 8052 feinnadelbiptisch gewonnenen Befunde lassen sich folgendermaßen aufschlüsseln (Abb. 20).

Abbildung 20: Anteil verschiedener zytologischer Befunde am Gesamtkollektiv transrektaler Feinnadelbiopsien (Januar 1970 - April 1983); n = 8052

Der Balken für das "spärliche Material" beinhaltet die anderen Befunde und ist deswegen nicht in die Prozentverteilung einbezogen.



6.2 Das unbrauchbare Präparat

6.2.1 Methode

Zunächst wurden die Präparate, in denen kein beurteilbares Zellmaterial gefunden wurde, dem jeweiligen rektalen Tastbefund zugeordnet. Weiterhin wurde überprüft, wie häufig eine Wiederholung der Aspirationsbiopsie stattgefunden hat und welcher Art die Erkrankung des Patienten war.

Ausserdem wurde bei Patienten, bei denen mehrere Feinnadelbiopsien vorgenommen worden waren, der prozentuale Anteil der unbrauchbaren Präparate bezüglich der Gesamtzahl der Untersuchungen berechnet.

6.2.2 Ergebnisse

In 1251 Fällen, entsprechend einem prozentualen Anteil am Gesamtgut der Biopsien von 15,5%, wurde auf dem Objektträger ein für die Beurteilung ungeeignetes Material gefunden.

Der rektale Tastbefund ergab in 52,2% eine kleine, in 43,2% eine mittelgroße und in 4,5% eine große Prostata.

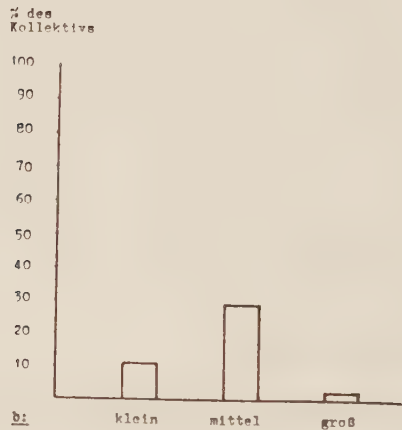
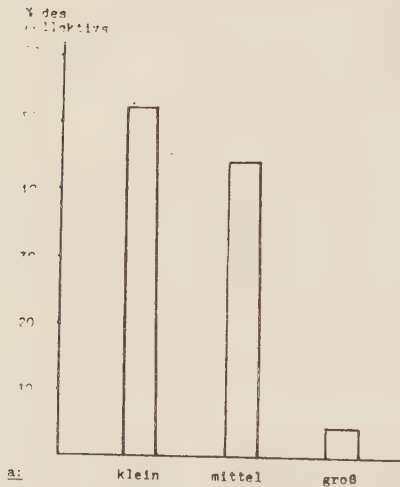
Knoten im Prostatagewebe wurden in 34,6% der Fälle getastet; sie wurden in 9,2% (bezogen auf alle Befunde bei unbrauchbarem Präparat) als klein, in 24,2% als mittelgroß und in 1,2% der Fälle als groß angegeben (Abb. 21 a und b).

In 58% der Fälle wurde die Prostatakonsistenz als derb beschrieben und in 8,0% wurde früher schon einmal Prostatagewebe transurethral reseziert.

Abbildung 21 a und b: Der rektale Tastbefund beim unbrauchbaren Präparat (n = 1251)

a) Die Prostatagröße

b) Auftreten von Knoten bezogen auf das Gesamtkollektiv der unbrauchbaren Präparate



Eine Kontrolluntersuchung wurde in 475 Fällen (=38%) vorgenommen. Bei der Verteilung bezüglich der Krankheitsbilder zeigt sich, dass bei Patienten, bei denen ein oder mehrmals im Verlauf ihrer Krankengeschichte ein Karzinom diagnostiziert worden war ($n = 445$), in 65,8% eine Wiederholung der Biopsie gemacht wurde. Bei den Patienten hingegen, bei denen nie ein Karzinom diagnostiziert wurde ($n = 806$), lag die Rate der Kontrolluntersuchungen nur bei 22%.

Bei den Karzinomfällen, bei denen einer Patientenzahl von 1066 eine Befundzahl von 2802 gegenübersteht (Verhältnis Patienten : Befunde = 1 : 2,6), ist der Prozentsatz mit 20% unbrauchbaren Präparaten gegenüber dem Gesamtkollektiv mit 15,5% leicht erhöht.

Die Ursachen, deretwegen ein Präparat nicht zu bewerten war, liegen nach den Angaben der Untersucher in 75% der Fälle darin, dass zu wenig Material auf dem Objektträger zu finden war, in 12% war statt des Prostatagewebes Samenblasenepithel oder Rektumschleimhaut oder anderes fremdes Material aspiriert worden und bei den restlichen 13% war das Material so verklumpt, dass keine Diagnose gestellt werden konnte.

6.3 "Spärliches Material"

6.3.1 Methode

Auch hier wurde zunächst den Befunden, von denen es in der Beurteilung hieß, sie enthielten spärliches Material, der jeweilige rektale Tastbefund des Patienten gegenübergestellt. Anschließend wurde untersucht, wie diese Diagnose bei einge-

schränktem Material formuliert war, d.h. wie häufig eine sichere Diagnose und wie häufig nur eine Verdachtsdiagnose ausgesprochen wurde; dies geschah wiederum unter der Fragestellung, ob bereits zuvor beim gleichen Patienten eine zytologische oder histologische Diagnose vorlag.

Weiterhin wurde nachgeforscht, wie oft eine Kontrolluntersuchung stattfand, wobei unterteilt wurde in Patienten mit bereits früher einmal diagnostiziertem Prostatakarzinom und solchen, bei denen nie ein Karzinom entdeckt worden war.

Um bei einem Präparat eine einwandfreie Diagnose zu stellen, wird gefordert, dass mindestens 10 Zellgruppen, die jeweils wiederum mindestens 10 Zellen enthalten sollen, im Ausstrich vorhanden sind (58).

Um dies zu verifizieren, wurden die Präparate von 200 Patienten aus den Jahren 1979 - 1983, deren Material als spärlich abgegeben worden waren, mikroskopisch untersucht.

Es handelte sich um jeweils 1 bis 4, im Durchschnitt 2 Objektträger, auf denen die beurteilbaren Zellgruppen gezählt wurden. Die Ergebnisse wurden dann dem jeweiligen Befund zugeordnet.

6.3.2 Ergebnisse

Bei 964 der insgesamt 8052 Präparate wurde im Befund festgehalten, dass nur spärliches Material vorliege. Diese Zahl entspricht einem Prozentsatz von 12% am Gesamtgut der Biopsien. Der rektale Tastbefund der Prostata wurde in 49,8% mit klein, in 46% mit mittelgroß und in 4,1% mit groß beschrieben. Knoten im Prostatagewebe waren in 39,6% vorhanden und wurden bei 13,2% als klein, bei 26% als mittelgroß und bei 0,5% als groß angegeben (Abb. 22 a und b).

Eine derbe Konsistenz der Prostata war in 56,1% vorhanden und bei 8,8% der Befunde bestand ein Zustand nach trans-urethraler Resektion.

Die Diagnose wurde bei den Präparaten mit spärlichem Material nur in 24% der Fälle ohne Einschränkung, d.h. sicher formuliert. Die Tabelle 2 soll verdeutlichen, wie häufig sichere Diagnosen bzw. Verdachtsdiagnosen gestellt wurden und in welchem Umfang dies mit etwaigen früheren Befunden vom gleichen Patienten korreliert. Hierbei kann das Präparat mit dem spärlichen Material den ersten Befund des Patienten oder eine Kontrolluntersuchung darstellen, der eine sichere Diagnose oder ein ebenfalls fraglicher Befund vorausging (Tab. 2).

Abbildung 22 a und b: Der rektale Tastbefund beim Präparat mit "spärlichem Material" (n = 964)

- a) Die Prostatagröße
- b) Auftreten von Knoten, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Befunde mit spärlichem Material

tiva

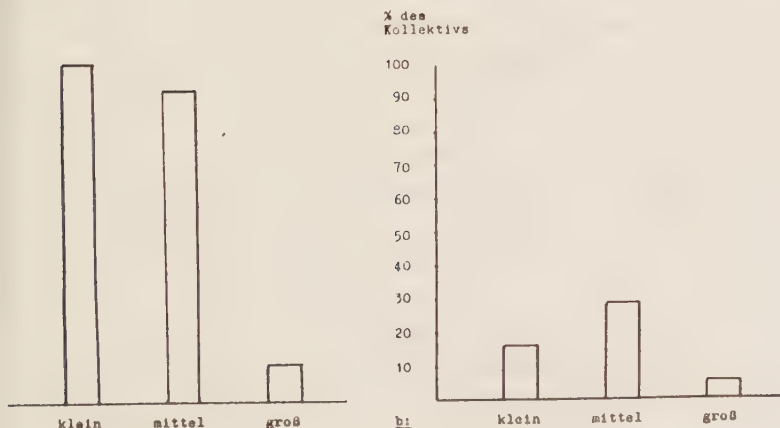


Tabelle 2: Formulierung der Diagnose bei Präparaten mit spärlichem Material (n = 964)

sichere Diagnose bei Erstbefund	117 (12,1%)
sichere Diagnose nach sicherer Diagnose	79 (8,2%)
sichere Diagnose nach fraglicher Diagnose	36 (3,7%)
"Verdacht auf" bei Erstbefund	189 (19,6%)
"Verdacht auf" nach sicherer Diagnose	40 (4,1%)
"Verdacht auf" nach fraglicher Diagnose	52 (5,4%)
"kein Anhalt für ein Karzinom"	
- bei Erstbefund	198 (20,5%)
- nach sicherer Diagnose	126 (13,1%)
- nach fraglicher Diagnose	40 (4,1%)
"Karzinom sicher, aber Diff.-Grad nicht erkennbar"	
- bei Erstbefund	26 (2,6%)
- nach sicherer Diagnose	15 (1,5%)
- nach fraglicher Diagnose	2 (0,2%)
"Hormoneffekt, aber kein Karzinom erkennbar" (nach sicherer Diagnose)	44 (4,6%)

Bei der Formulierung der Diagnose zeigte sich, dass abgesehen von den 24%, wo eine sichere Diagnose ausgesprochen wurde, keine verlässliche Aussage über den Krankheitszustand des Patienten, insbesondere nicht über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein bzw. den Differenzierungsgrad oder den Hormoneffekt bei einem Karzinom gemacht werden konnte.

Abgesehen von den Fällen mit einem Karzinom fiel auf, dass eine Verdachtsdiagnose dann, wenn bereits eine sichere Diagnose vorlag, nur relativ selten ausgesprochen wurde (in 4,1% der Fälle).

Kontrolluntersuchungen fanden in 281 Fällen, das sind 29% vom Gesamtgut der Befunde mit unbrauchbarem Präparat statt.

Bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte niemals ein Karzinom

entdeckt worden war, beliefen sie sich auf 11,1%; bei Karzinompatienten dagegen auf 49,8%.

Die Durchsicht der 200 Präparate mit spärlichem Material auf die Anzahl der beurteilbaren Zellgruppen hin ergab folgendes Bild: im Durchschnitt wies das Zellmaterial, das auf einem oder meist auf mehreren Objektträgern ausgestrichen war, pro Patient 15 Zellgruppen auf, was also deutlich über der geforderten Anzahl von 10 beurteilbaren Zellgruppen pro Befund lag (s.o.). Die Aufteilung bezüglich der diagnostizierten Krankheitsbilder zeigte aber erhebliche Unterschiede, die die Tabelle 3 verdeutlichen soll:

Tabelle 3: Anzahl der Zellgruppen pro Präparat bezüglich der zytologisch festgestellten Befunde mit spärlichem Material (n = 200)

Krankheitsbild	Anzahl d. Befunde	Prozent- satz am Gesamt- Krankengut	durchschnittl. Anzahl d. Zell- gruppen pro Patient
Normalbefund bzw. "kein Anhalt für ein Karzinom"	66	33%	6,7
Prostatitis	12	6%	8,6
susp. Zell- veränderungen	49	24,5%	20,2
neuentdeckte Karzinome:			
Karzinom ohne Angabe des Diff.-Grads	15		20,0
Karzinom G I	10	36,5%	38,3
Karzinom G II	3		25,0
Karzinom G III	0		
Karzinome in Verlaufskontrolle bei Hormonbehandl.:			
Karzinom, aber Hor- moneffekt nicht er- kennbar	28		17,8
Regressionsgrad II	10		9,2
Regressionsgrad IV	4		7,1
Regressionsgrad VI	3		12,0

Die Anzahl der Zellgruppen lag zwischen 74 (bei einem Präparat, wo die Verdachtsdiagnose Karzinom gestellt wurde) und 1 Zellgruppe (Diagnose: kein Anhalt für ein Karzinom).

Bei der Gegenüberstellung fallen zwei wichtige Tatsachen auf:

1. Die 200 Präparate mit spärlichem Material, die aus den Jahren 1979 - 1983 stammen, sind ohne Vorauswahl, der Reihe ihrem Vorkommen nach, inspiziert worden. Demnach ließe sich erwarten, dass sie auch die verschiedenen Krankheitsbilder etwa im gleichen Prozentsatz widerspiegeln würden wie das Gesamtkollektiv. Hierbei stellen sich jedoch große Unterschiede heraus: Selbst wenn man einrechnet, dass bei den 200 Präparaten keine unbrauchbaren mitgerechnet werden (i.Ggs.zum Gesamtkollektiv), ist die Prostatitis mit 6% (gegenüber 17,9%) deutlich unterrepräsentiert. Bei den Karzinomen ist der Anteil etwa gleich (36,5% gegenüber 34,8% des Gesamtkollektivs); Normalbefunde (die allerdings auch die Diagnose "kein Anhalt für ein Karzinom" einbeziehen) und suspekte Zellveränderungen sind dagegen mit 33% (Normalbefunde gegenüber Gesamtkollektiv von 17,3%) und 24,5% (gegenüber 14,5%) wesentlich häufiger anzutreffen. Die neuentdeckten Karzinome, die nicht hormonbehandelt sind, zeigen in 76% den Differenzierungsgrad I, in 24% den Differenzierungsgrad II, und für den Differenzierungsgrad III war unter den untersuchten 200 Präparaten kein einziges Beispiel mit spärlichem Material zu finden. Dieser Verteilung stehen im Gesamtkollektiv ein Anteil von G I-Karzinomen mit 27,5%, von G II-Karzinomen mit 33,6% und von G III-Karzinomen mit 38,9% gegenüber.

2. Die durchschnittliche Zahl der Zellgruppen schwankt bei den einzelnen Krankheitsbildern zwischen 6,7 (Normalbefund bzw. "kein Anhalt für ein Karzinom") und 38,3 (beim Karzinom vom Differenzierungsgrad I).

Offenbar ist eine sichere Diagnosestellung nicht nur von der Zellzahl abhängig, sondern es scheint, dass je nach Krankheitsbild eine geringere oder größere Materialmenge benötigt wird. Eine genauere Erläuterung dieser Problematik findet sich in der Diskussion.

6.4 Normalbefunde

6.4.1 Methode

Unter die "Normalbefunde" wurden alle diejenigen Befunde aufgenommen, bei denen weder maligne oder malignitätsverdächtige Zellen oder Entzündungszellen vorhanden waren.

Nicht berücksichtigt wurden diejenigen Fälle, in denen ein Prostatakarzinom unter Hormontherapie nicht mehr nachweisbar war und nur noch regressive Zellveränderungen, jedoch kein Tumormaterial mehr erkannt werden konnte (diese Befunde wurden trotzdem unter die Karzinomfälle aufgenommen). Nur in 31% des Gesamtkollektivs lautete die Diagnose: "normales Prostatazellgewebe". Bei den übrigen Befunden bevorzugten die Untersucher Formulierungen wie "kein Anhalt für ein Karzinom" bzw. "keine malignitätsverdächtigen Zellen". Da dies keineswegs einen 100%igen Ausschluß eines Karzinoms darstellt, wurde bei Patienten mit zwei oder mehreren Befunden der Frage nachgegangen, wie häufig beim vorliegenden Krankengut ein Normalbefund einem

Befund mit Krankheitswert (Prostatitis, Karzinomverdacht, Karzinom) vorausging bzw. wie häufig zuerst ein unauffälliger Befund auftrat, dem später ein pathologischer folgte. Anschließend wurden die Fälle wieder dem rektalen Tastbefund zugeordnet.

6.4.2 Ergebnisse

Bei 1392 der insgesamt 8052 Präparate wurden weder entzündungs- noch malignitätsverdächtige Zellen gefunden. Dies entspricht einem Anteil am Gesamtgut der Biopsien von 17,3%.

Bei 101 Patienten, bei denen zwei oder mehrere Biopsien durchgeführt worden waren, fand sich ausser dem Normalbefund ein pathologischer Befund. Dieser ging bei 47 Patienten dem Normalbefund voraus, während bei 54 Patienten zunächst kein Anhalt für eine Prostataerkrankung bestand, in einer späteren Biopsie jedoch entzündungs- oder malignitätsverdächtiges Material zutage kam.

Die Verteilung sieht folgendermaßen aus:

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Fälle mit einerseits zytologischem Normalbefund u. andererseits pathologischem Befund - jeweils beim selben Patienten (n = 101)

1. Patienten, bei denen zuerst normales, später krankhaftes Material gefunden wurde	54
davon Prostatitis	10
suspekte Zellveränderungen	7
Karzinom	37
2. Patienten, bei denen im ersten Befund krankhaftes, später aber normales Zellmaterial gefunden wurde	47
davon Prostatitis	31
suspekte Zellveränderungen	10
Karzinom: Diff.-Grad I	5
Diff.-Grad II	1

Der Zeitraum zwischen den Biopsien mit einerseits normalem bzw. andererseits pathologischen Befund lag zwischen einer Woche und 4 1/2 Jahren, durchschnittlich bei 5 Monaten. Normalbefunde (1), denen später malignitätsverdächtige oder maligne Befunde folgen, können somit sowohl falsch-negative Ergebnisse darstellen als auch die Möglichkeit beinhalten, dass sich das Krankheitsbild erst in der Zwischenzeit entwickelt hat.

Bei den Karzinomdiagnosen (2), die einem Normalbefund vorausgingen, handelte es sich ausschließlich um unbehandelte Karzi-

nome (die Karzinome, die unter Hormontherapie verschwanden, sind in dieser Auswertung) nicht unter "Normalbefund" aufgenommen (s.o.). Die Diagnose "Normalbefund" scheint also in diesen Fällen ein falsch-negativer Befund zu sein.

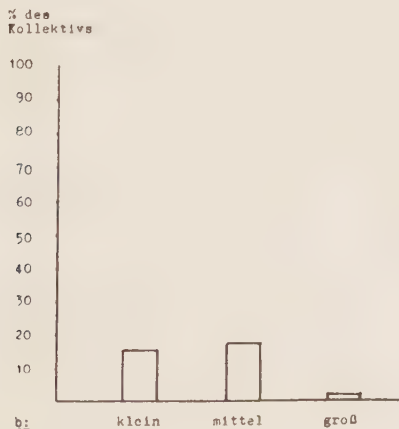
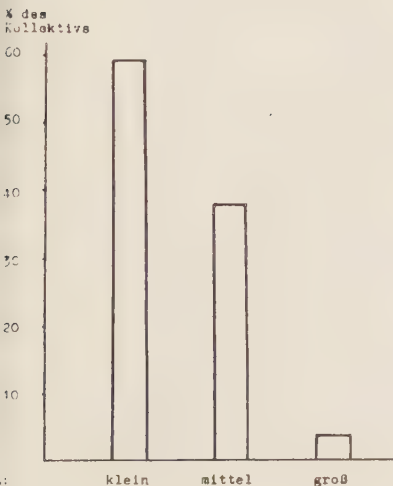
Der rektale Tastbefund bei den Patienten mit unauffälligem Zytologie-Befund beschreibt in 59,1% eine kleine, in 37,1% eine mittelgroße und in 3,8% eine große Prostata.

Knoten waren bei 30,1% der Patienten zu tasten; sie werden bei 13,9% als klein, bei 16,2% als mittel und bei 0,1% als groß beschrieben. Die Konsistenz der Prostata wird in 35,3% mit derb angegeben und bei 4,3% der Patienten bestand ein Zustand nach transurethraler Resektion (Abb. 23 a u. b).

Abbildung 23 a und b: Der rektale Tastbefund mit zytologischen "Normalbefund" (n = 1392)

a) Die Prostatagröße

b) Auftreten von Knoten, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Präparate mit Normalbefund



6.5 Prostatitis

6.5.1 Methode

Hier wurden diejenigen Befunde zusammengefasst, bei denen die Diagnose ausschließlich "Prostatitis" hieß. War im Befund zusätzlich vermerkt, dass suspekte Zellveränderungen oder ein Karzinom vorhanden waren, wurden die Befunde den entsprechenden anderen Gruppen zugeordnet.

Die Befunde wurden, soweit eine Angabe darüber gemacht worden war, ausserdem daraufhin untersucht, welche Form der Prostatitis vorgelegen hat und wie ausgeprägt die Entzündungszeichen waren. Anschließend wurde wieder die Korrelation der Befunde mit dem rektalen Tastbefund der Patienten dargestellt.

6.5.2 Ergebnisse

Bei 1443 der 8052 Präparate wurde eine Prostatitis ohne zusätzliche Zellveränderungen beschrieben. Dies entspricht einem Anteil am Gesamtkollektiv von 17,9%.

Berücksichtigt man auch die Fälle mit Beschreibung einer Prostatitis, die wegen zusätzlicher Befunde bei der Aufstellung in anderen Gruppen erfasst werden (vor allem in der Gruppe "suspekte Zellveränderungen"), ist sogar mit einem Anteil entzündlicher Veränderungen am Gesamtkollektiv von ca. 25% zu rechnen.

Über die Schwere der Entzündung wurden in 75% der Fälle Angaben gemacht: danach wiesen die Präparate in 30% schwere, in 36,6% mittelschwere und in 33,3% leichte Entzündungszeiten auf.

Die Prostatitis wurde in 78,5% als herdförmig und in 21,5% als diffus beschrieben.

In 94% der Fälle sprach der Befund für eine chronische, in 6% für eine akute Prostatitis.

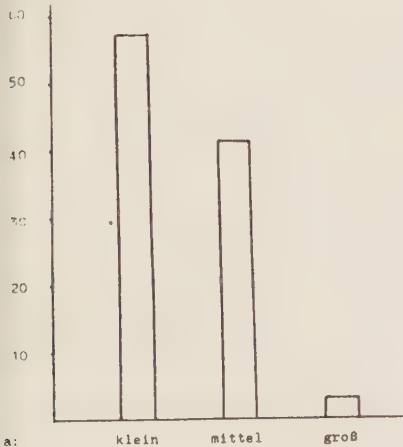
Die Korrelation zum rektalen Tastbefund ergab folgende

Werte: in 56,1% war die Prostata klein, in 40% mittelgroß und in 3,9% groß. Knoten wurden bei 30,5% der Befunde angegeben. Sie waren in 12,2% klein, in 17,5% mittelgroß und in 0,8% groß. Die Konsistenz der Prostata wurde in 37,3% mit derb angegeben. In 2,8% der Fälle bestand ein Zustand nach transurethraler Resektion von Prostatagewebe (Abb. 24 a und b).

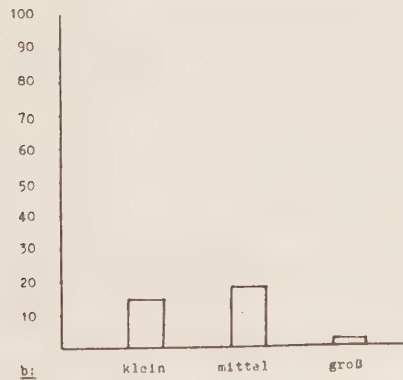
Abbildung 24 a und b: Der rektale Tastbefund beim Befund "Prostatitis (n = 1443)

- a) Die Prostatagröße
- b) Auftreten von Knoten, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Präparate mit Prostatiti

% des Kollektivs



% des Kollektivs



6.6 "Suspekte Zellveränderungen"

6.6.1 Methode

Zu dieser Gruppe wurden alle diejenigen Befunde aufgenommen, bei denen der Verdacht auf ein Karzinom ausgesprochen wurde bzw. "suspekte Zellveränderungen" beschrieben wurden. Es wurde nachgeforscht, wie häufig bei einem solchen Befund eine Kontrollbiopsie durchgeführt wurde und wie oft dabei ein Karzinom zutage kam. Weiterhin wurde mit Rücksicht auf die häufige Befundkombination "Entzündung - suspekte Zellveränderungen" untersucht, zu welchem Prozentsatz gleichzeitig eine Prostatitis anzutreffen war.

Anschließend wurde wieder die Korrelation zum rektalen Tastbefund hergestellt.

6.6.2 Ergebnisse

Bei 1164 der insgesamt 8052 Befunde wurden suspekte Zellveränderungen beschrieben bzw. der Verdacht auf ein Karzinom geäußert. Dies entspricht einem Anteil am Gesamtkollektiv der Befunde von 14,5%.

In 512 Fällen, d.h. bei 44% wurde eine Kontrolluntersuchung vorgenommen. Hierbei wurde 172 mal ein Karzinom entdeckt: dies entspricht einem Prozentsatz von 33,6% bezüglich der Gesamtzahl der Kontrolluntersuchungen. Der Differenzierungsgrad der Karzinome verteilt sich folgendermaßen (Tab. 5).

Tabelle 5: Zytologisch diagnostizierte Prostatakarzinome (n = 172) bei Kontrolluntersuchung nach primär suspektem Zytologiebefund - Verteilung auf verschiedene Tumordifferenzierungsgrade

	Anzahl	prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Karzinome (n = 172)
Karzinom ohne Angabe des Differenzierungs- grads	10	5,8%
Differenzierungsgrad I	78	45,3%
Differenzierungsgrad II	38	22,1%
Differenzierungsgrad III	46	26,7%

Bei der Verteilung bezüglich des Differenzierungsgrades fällt auf, dass der Differenzierungsgrad I weitaus am häufigsten vorkommt. Im Gesamtgut der Karzinompatienten beträgt sein Anteil nur 27,5% (vgl. auch Kap. 6.7).

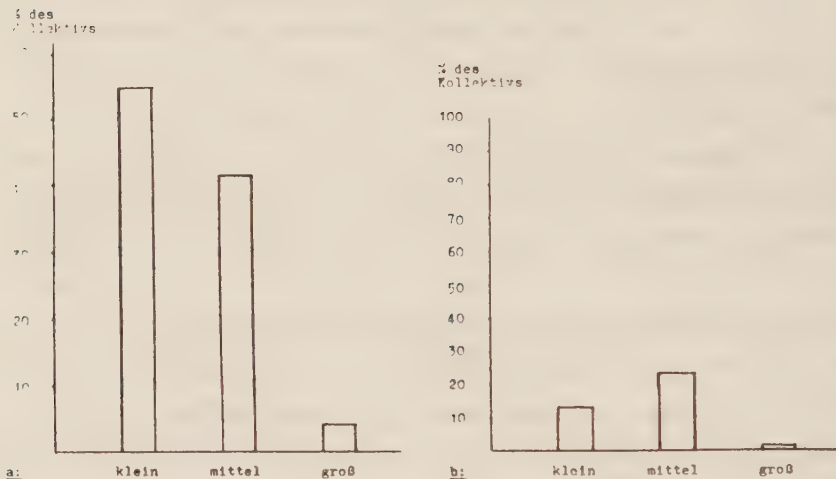
Eine Prostatitis zusätzlich zu den tumorsuspekten Zellveränderungen fand sich in 497 Fällen. Das entspricht 42,7% der Präparate mit "suspekten Zellveränderungen".

Der rektale Tastbefund beschrieb bei 55,2% der Befunde eine kleine, bei 41,7% eine mittelgroße und bei 3,1% eine große Prostata. Knoten wurden in 45,3% der Fälle getastet und zu 14% mit klein, zu 30% mit mittel und zu 1,1% mit groß angegeben. Die Konsistenz der Prostata wurde in 53,4% als derb beschrieben. In 3,6% der Fälle bestand ein Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata (Abb. 25 a und b).

Abbildung 25 a und b: Der rektale Tastbefund bei Befunden mit "suspekten Zellveränderungen" (n = 1164)

a) Die Prostatagröße

b) Auftreten von Knoten bezogen auf das Gesamtkollektiv der Präparate mit "suspekten Zellveränderungen"



6.7 Das Prostatakarzinom

6.7.1 Methode

In diese Gruppe wurden alle diejenigen Befunde aufgenommen, bei denen im Erstbefund oder in der Verlaufskontrolle ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Einbezogen wurden auch diejenigen Fälle, bei denen - z.B. nach einer Hormontherapie - im Gegensatz zum früheren Befund kein Karzinom mehr zu entdecken war.

Im ersten Abschnitt (6.7.2.1) beziehen sich die Untersuchungen nur auf die Erstbefunde, d.h. die neudiagnostizierten Karzinome. Sie wurden nach ihrem Differenzierungsgrad aufgeteilt und dem jeweiligen rektalen Tastbefund zugeordnet. Anschließend wurde untersucht, wie häufig bei den verschiedenen Differenzierungsgraden Tumorzellen oder nukleolentragende Zellen beschrieben wurden. Ausserdem wurde - soweit in den Befunden darüber Angaben bestanden - die Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und sonstigen klinischen Befunden hergestellt. Hierunter fielen Laborbefunde wie die Phosphatasen und ein Metastasennachweis mittels Lymphographie und Skelettszintigraphie.

Im zweiten Teil (6.7.2.2) wurde bei denjenigen Karzinom-Patienten, bei denen 2 oder mehrere Aspirationsbiopsien vorgenommen wurden, untersucht, inwieweit die Diagnosen übereinstimmten. Wurden bei den verschiedenen Befunden des gleichen Patienten unterschiedliche Differenzierungsgrade des Karzinoms gefunden, ergaben sich Schwierigkeiten: wenn bei einem zweiten oder dritten Befund - im Gegensatz zum Erstbefund - der Differenzierungsgrad des Karzinoms niedriger bewertet wurde, so konnte es sich entweder um einen Tumor handeln, der bei der Voruntersuchung nicht richtig beurteilt wurde oder aber um einen Tumor, der im Beobachtungszeitraum eine sog. Entdifferenzierung durchgemacht hat. In der vorliegenden Arbeit wird das Karzinom nach dem Befund mit dem niedrigsten Differenzierungsgrad bewertet, da dies aus klinischer Sicht am sinnvollsten erscheint. Auf denjenigen Anteil in dieser Gruppe, in dem die Abweichung des Differenzierungsgrades durch den klinischen

Verlauf (Laborwerte, Auftreten von Metastasen) erklärbar sein könnte, wird bei den Ergebnissen eingegangen.

Schwierigkeiten in der Beurteilung gab es ausserdem bei Karzinomen, die durch Orchiektomie bzw. über längere Zeit mit Hormonen behandelt wurden: die Eindeutigkeit der zytologischen Ergebnisse nahm mit der Dauer der Therapie ab, da die Tumorzellen regressive Veränderungen zeigten oder sogar verschwanden. Wenn nach der sicheren mehrmaligen Diagnosestellung eines Karzinoms im Laufe mehrerer Biopsien unter Hormonbehandlung Befunde wie "Karzinom, aber Differenzierungsgrad nicht erkennbar" oder "suspekte Zellveränderungen" auftraten, wurden die Befunde deshalb in solchen Fällen noch als übereinstimmend gewertet.

Schließlich (6.7.2.3) wird bei denjenigen Kranken, bei denen eine Hormon-, Strahlen- oder eine kombinierte Therapie durchgeführt wurde, der Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Dauer der Behandlung untersucht. Da die bereits beschriebenen 6 Regressionsgrade O-X (s.S. 46) nach der Klassifizierung von LEISTENSCHNEIDER und NAGEL (69) an der Urologischen Klinik München erst seit den letzten zwei Jahren konsequent Anwendung finden, wird, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, bei allen Befunden folgendermaßen unterteilt: zwischen sehr gutem Hormoneffekt (= "kein Karzinom mehr erkennbar") und gar keinem Hormoneffekt liegen die Stufen guter, ausreichender, mäßiger und ungenügender Hormoneffekt. Andere Formulierungen wurden nicht berücksichtigt. Entsprechende Befunde wurden dem voraussichtlich zutreffenden Regressionsgrad des neuen Schemas zugeordnet;

z.B. "erkennbarer Hormoneffekt" der Gruppe "mäßiger Hormoneffekt". Hiermit läßt sich zwar keine absolute Genauigkeit erzielen; man muß jedoch bedenken, dass die Beurteilung des Therapieeffektes vor der Entwicklung der oben erwähnten objektivierbaren Kriterien auch größeren subjektiven Schwankungen bei den Untersuchern ausgesetzt war.

6.7.2 Ergebnisse

Im Gesamtgut der 8052 Befunde wurde in 2802 Fällen ein Prostatakarcinom diagnostiziert. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 34,8%.

6.7.2.1 Neudiagnostizierte Karzinome

Die Erstbefunde, d.h. diejenigen Befunde, bei denen das Karzinom entdeckt wurde (38% des gesamten Karzinomkollektivs), belaufen sich auf 1066, was bezüglich der Gesamtzahl der Befunde einen Anteil von 13,2% ergibt.

6.7.2.1.1 Differenzierungsgrad

Die Verteilung dieser neuentdeckten Karzinome nach ihrem Differenzierungsgrad ergibt folgendes Bild:

Differenzierungsgrad I : 293 (27,5%)

Differenzierungsgrad II : 358 (33,6%)

Differenzierungsgrad III : 415 (38,9%)

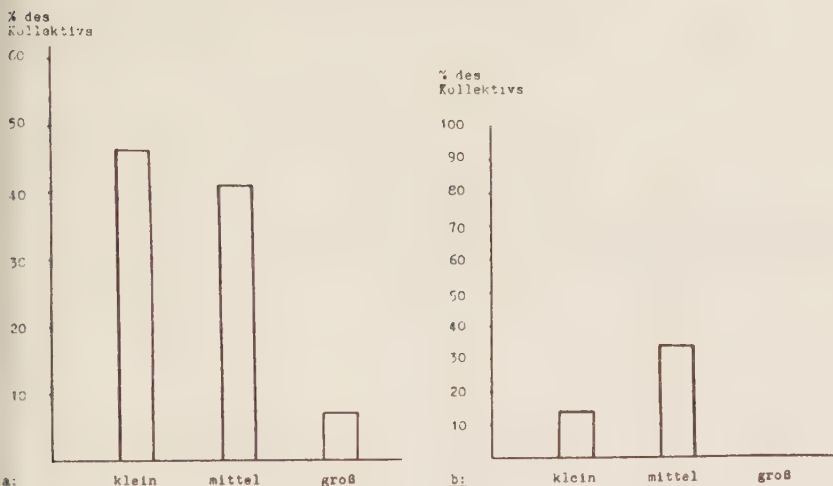
Der prozentuale Anteil der verschiedenen Differenzierungsgrade in den einzelnen Jahren schwankte beim Karzinom vom Differenzierungsgrad I zwischen 9,3% im Jahr 1979 (bei n = 129 neu-entdeckten Karzinomen) und 50,6% im Jahr 1977 (n = 77); beim Differenzierungsgrad II zwischen 23,9% im Jahr 1973 (n = 67) und 44,1% im Jahr 1978 (n = 68) und beim Differenzierungsgrad III zwischen 16,9% im Jahr 1979 (n = 59) und 61,4% im Jahr 1974 (n = 83).

6.7.2.1.2 Korrelation des Differenzierungsgrades mit dem rektalen Tastbefund

Der rektale Tastbefund der Prostata beim neuentdeckten Karzinom vom Differenzierungsgrad I beschrieb in 47,6% die Prostata als klein, in 46,1% als mittelgroß und in 6,1% als groß. Knoten wurden in 45,7% der Fälle getastet und in 13,6% mit klein, in 32,1% mit mittelgroß und in keinem Fall mit groß angegeben. In 55,0% wurde die Prostata als derb bezeichnet und in 4,8% bestand ein Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata (Abb. 26 a und b).

Abbildung 26 a und b: Der rektale Tastbefund beim Prostatakarzinom vom Differenzierungsgrad I (n = 293)

- a) Die Prostatagröße
b) Auftreten von Knoten bezogen auf das Gesamtkollektiv der Präparate mit Prostatakarzinom vom Differenzierungsgrad I



Die Korrelation mit dem rektalen Tastbefund verhielt sich beim neuentdeckten Karzinom vom Differenzierungsgrad II folgendermaßen:

In 46% wurde die Prostata mit klein, in 50,8% mit mittel-groß und in 2,5% mit groß angegeben; Knoten wurden in 51,2% der Fälle getastet und in 15,1% als klein, in 34,9% als mittel-groß und in 1,1% als groß bezeichnet.

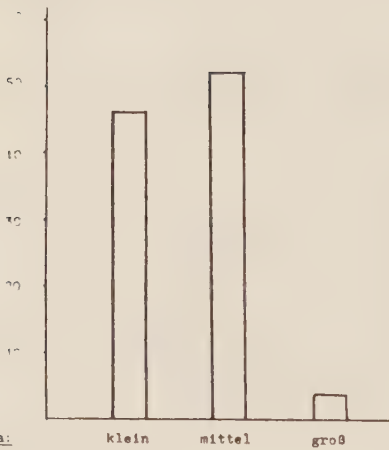
Eine derbe Konsistenz der Prostata lag in 51,1% der Befunde vor und bei 2% bestand ein Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata (Abb. 27 a und b).

Abbildung 27 a und b: Der rektale Tastbefund beim Prostatakarzinom vom Differenzierungsgrad II (n = 358)

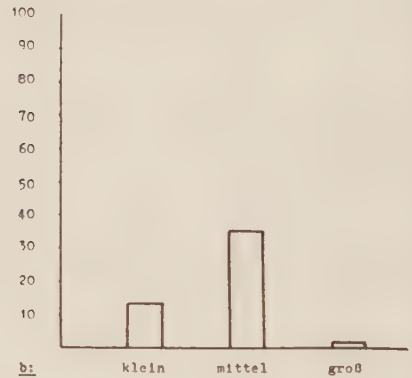
a) Die Prostatagröße

b) Auftreten von Knoten, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Präparate mit Prostatakarzinom vom Differenzierungsgrad I

% des
Kollektivs



% des
Kollektivs



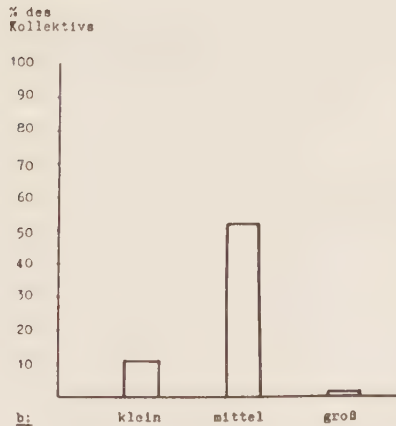
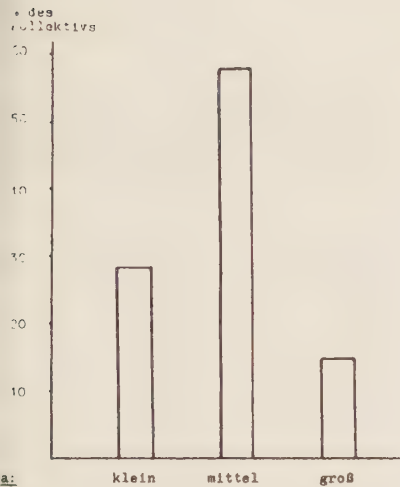
Beim neuentdeckten Karzinom mit Differenzierungsgrad III wurde in 28,2% der Fälle eine kleine, in 55,2% eine mittelgroße und in 16,6% eine große Prostata getastet. Knoten wurden in 60,7% der Fälle angegeben; sie waren in 8% klein, in 51,6% mittelgroß und in 1,2% der Fälle groß.

Eine derbe Konsistenz der Prostata wurde in 73% der Fälle beschrieben und in 4,8% bestand Zustand nach transurethraler Resektion der Prostata (Abb. 28 a u. b).

Abbildung 28 a u. b: Der rektale Tastbefund beim Prostatakarzinom vom Differenzierungsgrad III (n = 415)

a) Die Prostatagröße

b) Auftreten von Knoten, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Präparate mit Prostatakarzinom vom Differenzierungsgrad III



6.7.2.1.3 Detaillierte morphologische Befundbeschreibung

Unter den 1066 Befunden mit einem neudiagnostizierten Karzinom sind 467 Fälle, in denen zusätzlich zur Diagnose noch genauere Angaben über das Zellmaterial gemacht werden.

Dies bezieht sich darauf, ob Tumorzellen oder nukleolentragende Zellen zu entdecken bzw. ausdrücklich nicht zu finden waren. Die Aufteilung bezüglich des Differenzierungsgrades gibt die Tabelle 6 wieder:

Tabelle 6: Hinweise auf Tumorzellen, nukleolentragende Zellen oder keine Erwähnung eines von beiden bei Befunden mit neuentdecktem Karzinom bezogen auf den Differenzierungsgrad (n = 467)

	Gesamtzahl d. Befunde	Tumor- zellen	nukleolen- tragende Zellen	keine Angabe von Tumorzellen oder nukleolentra- gende Zellen
Diff.-Gr. I	178	39 (21,9%)	155 (87,1%)	23 (12,9%)
Diff.-Gr. II	143	72 (50,3%)	129 (90,2%)	9 (6,3%)
Diff.-Gr. III	146	109 (74,7%)	132 (90,4%)	4 (2,7%)

Es zeigte sich, dass beim hochdifferenzierten Karzinom vor allem die Tumorzellen mit knapp 22% weit seltener zu finden sind als beim mittel- oder gar beim niederdifferenzierten Karzinom. Nukleolentragende Zellen waren bei allen Differenzierungsgraden etwa gleich häufig zu finden, wobei über die Größe der Nukleolen damit noch nichts ausgesagt ist. Bei den Befunden, wo ausdrücklich angegeben war, dass weder Tumor- noch nukleolentragende Zellen vorhanden waren, lag das G I-Karzinom mit 12,9% an der Spitze.

6.7.2.1.4 Differenzierungsgrad, Laborbefunde u. Metastasierung

Bei 269 der 1066 Befunde, bei denen zum ersten Mal ein Karzinom diagnostiziert wurde, liegen Angaben über die Laborwerte vor. Hierbei werden alkalische, saure und tartrathemmable Phosphatasen und die Angabe von Metastasen berücksichtigt. Einen Überblick und die Verteilung bezüglich des Differenzierungsgrades des Karzinoms gibt die Tabelle 7 wieder:

Tabelle 7: Erhöhte Phosphatasen und Angabe von Metastasen beim neuentdeckten Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (n = 269)

	Gesamt- zahl d. Befunde	erhöhte alk. Phospha- tase	erhöhte saure Phospha- tase	erhöhte tart.- hemmb. Phospha- tase	Fern- meta- stasen
Diff.-Gr. I	77	5 (6,5%)	5 (6,5%)	3 (3,9%)	5 (6,5%)
Diff.-Gr. II	88	5 (5,7%)	35 (39,8%)	21 (23,9%)	37 (42%)
Diff.-Gr. III	104	16 (15,4%)	53 (51%)	35 (33,7%)	40 (38,5%)

Eine erhöhte saure und tartrathemmable Phosphatase fand sich umso häufiger, je niedriger der Differenzierungsgrad des Karzinoms lag. Metastasen wurden im vorliegenden Untersuchungsgut beim Differenzierungsgrad II sogar etwas häufiger als beim Differenzierungsgrad III angegeben. Die alkalische Phosphatase war beim Differenzierungsgrad II nicht öfter erhöht als beim Differenzierungsgrad I. Beim Differenzierungsgrad III war sie etwa dreimal so häufig erhöht.

6.7.2.2 Übereinstimmung zytologischer Befunde

Die 2802 Befunde mit der Diagnose Prostatakarzinom verteilen sich folgendermaßen auf 1066 Patienten:

- bei 522 Patienten wurde nur eine Biopsie durchgeführt
- bei 102 Patienten gab es 2 Befunde
- bei 152 Patienten gab es 3 Befunde
- bei 148 Patienten gab es 4 Befunde
- bei 142 Patienten gab es mehr als 4 Befunde

Bei 2 Befunden pro Patient wurde eine Übereinstimmung in der Diagnose in 63,7% erzielt; bei 3 Befunden pro Patient waren es 41,4%, bei 4 Befunden 25,6% und bei mehr als vier Befunden stimmten sämtliche Diagnosen nur in 7,1% der Fälle überein.

Vergleichbare Befunde fanden sich insgesamt bei 796 Patienten. Die Aufteilung bezüglich des Differenzierungsgrades des Karzinoms zeigt die Tabelle 8:

Tabelle 8: Exakte Übereinstimmung des zytologischen Tumordifferenzierungsgrades bei mehrmaligen Untersuchungen

	Zahl d. auswertbaren Fälle	Fälle mit Übereinstimmung der zytol. Befunde
Diff.-Grad I	198	46 (23,2%)
Diff.-Grad II	243	127 (52,3%)
Diff.-Grad III	355	151 (42,5%)

Die Übersicht zeigt, dass beim Karzinom vom Differenzierungsgrad I eine exakte Übereinstimmung (mit 23,2%) am seltensten zu finden ist.

Bei 10 der Patienten (n = 64), bei denen zuerst ein G I-Karzinom diagnostiziert worden war, läßt der klinische Verlauf annehmen, dass das Karzinom in der Zeit zwischen den Untersuchungen möglicherweise "entdifferenziert" ist. Bei 8 dieser Patienten wurde später ein Differenzierungsgrad II und bei 2 sogar ein Differenzierungsgrad III diagnostiziert.

Gleichlautende Diagnosen wurden am häufigsten (52,3%) bei den Karzinomen mit mittlerem Differenzierungsgrad gefunden.

Bei den niederdifferenzierten Tumoren lag der Anteil der übereinstimmenden Befunde mit 42,5% etwas niedriger. Bei den nicht übereinstimmenden Befunden lag die Abweichung zwischen den zytologisch festgestellten Diagnosen - ausser den beiden oben genannten Beispielen - nie um mehr als einen Differenzierungsgrad auseinander.

6.7.2.3 Der therapeutische Hormoneffekt in Abhängigkeit von der Dauer der Behandlung

Bei 280 hormonbehandelten Prostatakarzinomen liegen Angaben über den Therapieeffekt vor. Die Verteilung bezüglich des Differenzierungsgrades ist folgendermaßen:

Differenzierungsgrad I	38 (13,6%)
Differenzierungsgrad II	115 (41,1%)
Differenzierungsgrad III	127 (45,4%)

Bei der Kontrolle des Therapieeffekts bezüglich der Dauer der Behandlung steht eine unterschiedlich große Zahl von Fällen zur Verfügung.

Für die Überprüfung des Hormoneffekts nach bis zu 1 Monat sind dies nur 14 Fälle, deren Verteilung in der Tabelle 9 dargestellt ist:

Tabelle 9: Der therapeutische Hormoneffekt in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad 1 Monat nach Therapiebeginn (n = 14)

Hormoneffekt	Differenzierungsgrad		
	I	II	III
sehr guter HE	0	0	0
guter HE	1	1	0
ausreichender HE	0	0	0
mäßiger HE	1	1	3
schlechter HE	0	0	0
kein HE	1	1	5

Bei den Karzinomen vom Differenzierungsgrad III zeigt sich, daß in den meisten Fällen (n = 5) gar kein oder bestenfalls ein mäßiger (n = 3) Hormoneffekt erzielt wurde.

Den Erfolg der Hormontherapie nach 1 - 3 Monaten gibt die Tabelle 10 wieder:

Tabelle 10: Der therapeutische Hormoneffekt nach einer
Therapiedauer von 1 - 3 Monaten (n = 21) in
Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Hormoneffekt	Differenzierungsgrad		
	I	II	III
sehr guter HE	1	1	2
guter HE	1	2	1
ausreichender HE	0	0	1
mäßiger HE	3	5	1
schlechter HE	0	0	0
kein HE	0	2	1

Bei allen Differenzierungsgraden zeigen sich bereits Fälle von sehr gutem und gutem Hormoneffekt; bei Karzinomen mit dem Differenzierungsgrad II und III aber auch Fälle ohne Ansprechen auf die Therapie.

Nach 3 - 6 bzw. 6 - 12 Monaten sieht die Verteilung folgendermaßen aus (Tab. 11 u. 12).

Tabelle 11: Der therapeutische Hormoneffekt nach einer Therapie-
dauer von 3 - 6 Monaten (n = 25) in Abhängigkeit
vom Differenzierungsgrad

Hormoneffekt	Differenzierungsgrad		
	I	II	III
sehr guter HE	1	1	0
guter HE	1	5	4
ausreichender HE	0	1	0
mäßiger HE	1	4	4
schlechter HE	0	0	0
kein HE	0	1	2

Tabelle 12: Der therapeutische Hormoneffekt nach einer
Therapiedauer von 6 - 12 Monaten (n = 52)
in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Hormoneffekt	Differenzierungsgrad		
	I	II	III
sehr guter HE	0	1	2
guter HE	1	11	4
ausreichender HE	0	1	0
mäßiger HE	4	8	10
schlechter HE	0	0	0
kein HE	0	3	7

Anhand der letzten beiden Tabellen wird deutlich, dass die Karzinome vom Differenzierungsgrad I alle Zeichen der Hormonbehandlung zeigen und dass auch beim Differenzierungsgrad II gute bis zumindest mäßige Erfolge erzielt werden. Bei den G III-Karzinomen dagegen sprechen immerhin 9 Fälle (= 27%) gar nicht und 14 (= 42%) nur mäßig auf die Hormontherapie an.

Nach mehr als 12 (im Mittel 26) Monaten verstärkt sich diese Tendenz noch (Tab. 13).

Tabelle 13: Der therapeutische Hormoneffekt in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad nach einer Therapie-
dauer von mehr als 12 Monaten (n = 168)

Hormoneffekt	Differenzierungsgrad		
	I	II	III
sehr guter HE	9	9	6
guter HE	5	25	19
ausreichender HE	1	6	7
mäßiger HE	5	24	16
schlechter HE	0	1	4
kein HE	2	1	28

Während bei den G I-Karzinomen immerhin noch 22 Fälle (63,6%) sehr gut oder gut auf die Therapie ansprechen und nur in zwei Fällen (9%) kein Hormoneffekt nachweisbar ist, sind es beim G III-Karzinom immerhin 28 Fälle (35%), bei denen überhaupt keine und 20 Fälle (25%), bei denen nur eine mäßige oder schlechte Hormonwirkung beschrieben wird. Aber auch hier findet sich noch in 25 Fällen (31%) ein sehr guter oder guter Hormoneffekt.

Die Grad II-Karzinome zeigen lediglich in einem Fall gar keine Hormonwirkung, und in 36,3% (n = 24) einen nur mäßigen Effekt. Dennoch ist in 34 Fällen (51,5%) ein sehr guter bis guter Therapieerfolg verzeichnet, so dass die Ergebnisse denen der hormonbehandelten G I-Karzinome näherstehen.

6.8 Diskussion

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen der Prostata im wesentlichen unter zwei Aspekten beleuchtet:

Auf der einen Seite konnte anhand des großen Krankengutes die Häufigkeit zytologisch diagnostizierter Krankheitsbilder aufgezeigt werden. Dabei wurden die zytologischen Befunde dem klinischen Bild unter Einbeziehung des rektalen Tastbefundes, der Laborwerte und dem Vorhandensein von Metastasen gegenübergestellt und, soweit möglich, ihre Relevanz im Vergleich mit anderen zytologischen Befunden am gleichen Patienten überprüft.

Auf der anderen Seite wurde das Augenmerk auf die Ursachen von Unsicherheitsfaktoren in der Prostatazytologie gerichtet: beim doch erheblichen Anteil von Befundungen am zytologischen Gesamtmaterial, die nur eine eingeschränkte oder gar keine Diagnose erlaubten, bestehend aus unbrauchbaren Präparaten, Präparaten mit nur spärlichem Material und Befunden, in denen nur Verdachtsdiagnosen ausgesprochen wurden, wurde nach den Gründen gesucht bzw. die klinische Relevanz zytologischer Verdachtsdiagnosen überprüft.

Bei allen zytologisch diagnostizierten Befundgruppen wurde die Korrelation zum rektalen Tastbefund hergestellt.

Dabei muß davon ausgegangen werden, dass die Kranken - zumindest bei den Erstbefunden - wegen des klinischen Verdachtes auf eine Prostataerkrankung, z.B. häufig wegen eines suspekten

Tastbefundes, zur Aspirationsbiopsie kamen, und dass damit bereits eine Vorauswahl stattgefunden hatte.

Der Vergleich der verschiedenen Krankheitsbilder zeigte dabei, dass bezüglich des rektalen Tastbefundes die Angaben über die Größe der Prostata bei Patienten mit Normalbefund, Prostatitis und "suspekten Zellveränderungen" keine großen Schwankungen aufweisen: In etwas mehr als der Hälfte der Fälle wurde sie mit klein und in höchstens 3,9% mit groß bezeichnet.

Beim Prostatakarzinom dagegen zeigte sich eine deutliche Tendenz zur Größenzunahme der Prostata in Zusammenhang mit der Abnahme des Differenzierungsgrades:

Während beim G I-Karzinom noch in 47,6% eine kleine Prostata getastet wurde, waren es beim GIII-Karzinom nur noch 28,2%; andererseits wurde beim G III-Karzinom die Prostata in 16,6% als groß beschrieben im Gegensatz zu 6,1% beim G I-Karzinom. Eine ähnliche Tendenz fand sich bei den Knoten, die getastet wurden: sie traten beim G I-Karzinom in 45,7%, beim G III-Karzinom sogar in 60,7% der Fälle auf. Am seltensten waren sie mit jeweils knapp über 30% bei den Patienten mit Normalbefund und mit Prostatitis anzutreffen.

Bei der Diagnose "suspekte Zellveränderungen" traten sie dagegen mit 45,7% fast ebenso häufig auf wie beim hochdifferenzierten Prostatakarzinom. Die Angaben über die Konsistenz der Prostata zeigten ebenfalls, dass bei den Patienten mit Normalbefund bzw. Prostatitis mit 35,3 und 37,3% am seltensten eine derbe Prostata getastet wurden gefolgt von den Befunden mit suspekten Zellveränderungen und hoch- und mitteldifferenzierten Karzinomen

mit 51,1 - 55%. Beim niederdifferenzierten Karzinom wurde sogar bei 73% der Patienten eine derbe Prostata angegeben. Die Vergleiche zeigen, dass zumindest bei der Addition der Befunde eine deutliche Tendenz sichtbar wird: der Palpationsbefund ist umso suspekter, je niedriger ein Karzinom differenziert ist. Bei nicht malignen Befunden wie "Prostatitis" und "Normalbefund" finden sich am seltensten Auffälligkeiten. Trotzdem wird auch bei diesen noch in jeweils über 30% ein verdächtiger Tastbefund erhoben.

Die Befunde, bei denen "suspekte Zellveränderungen" beschrieben wurden, stehen, was den rektalen Tastbefund der Patienten angeht, den Befunden beim hochdifferenzierten Karzinom weit näher als den Fällen mit "Prostatitis" und "Normalbefund". Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich in nicht wenigen Fällen hinter der Diagnose "suspekte Zellveränderungen" tatsächlich ein Karzinom verbirgt: wie bereits ausgeführt, wurde bei Kontrollbiopsien, die wegen weiterbestehenden klinischen Verdachts vorgenommen wurden, in 33,6% ein Prostatatumor entdeckt. In 45,3% war dieser Tumor hochdifferenziert, was angesichts der relativ großen Gesamtzahl der diagnostizierten Karzinome bei Kontrolluntersuchungen (n = 172) bemerkenswert ist, da der Differenzierungsgrad I im Gesamtgut der Karzinom-Patienten sonst nur mit 27,5% vertreten ist. Somit ist möglicherweise die Anzahl der erfolgten Kontrollbiopsien beim Vorbefund "suspekte Zellveränderungen" als zu niedrig einzuschätzen. Bei den Befunden mit "suspekten Zellveränderungen" wurden ausserdem bei einem sehr hohen Anteil, nämlich bei 47,7%

der Befunde, entzündliche Veränderungen angegeben.

Wie im speziellen Teil dieser Arbeit bereits beschrieben, ist das zytologische Zellbild bei entzündlichen Veränderungen der Prostata in vielen Fällen nur schwer von den morphologischen Veränderungen beim hochdifferenzierten Karzinom abzugrenzen.

Dieses wiederum ist aber mit zytologischen Kriterien am schwersten mit Sicherheit zu diagnostizieren (vgl. Spezieller Teil).

Der hohe Anteil an entzündungsbedingten Veränderungen bei Präparaten mit suspekten Zellveränderungen und die Tatsache, dass sich wirklich ein überproportional hoher Anteil an hochdifferenzierten Karzinomen hinter diesen Befunden verbirgt, gibt eine Erklärung dafür, dass die Untersucher bei dieser Konstellation die vorsichtige Formulierung "suspekte Zellveränderungen" vorziehen.

Wie oben ausgeführt, war der rektale Tastbefund bei den Diagnosen, die auf "Normalbefund" oder "kein Anhalt für ein Karzinom" lauteten, in etwas über 30% suspekt. Bei 101 vorangegangenen bzw. späteren Kontrolluntersuchungen beim gleichen Patienten wurden in 43 Fällen ein Karzinom und in 17 Fällen suspekte Zellveränderungen diagnostiziert. Obwohl man davon ausgehen kann, dass sich in manchen der Fälle, wo der krankhafte dem Normalbefund folgt, das Karzinom erst in der Zwischenzeit entwickelt hat, muß als wahrscheinlich angenommen werden, dass unter den Erstbefunden falsch-negative Ergebnisse enthalten waren.

Mit Sicherheit ist dies bei 6 Patienten der Fall, bei denen nach der Entdeckung eines Karzinoms (5 x Diff.-Grad I, 1 x Diff.-Grad II), welches in der Zwischenzeit nicht therapiert wurde, ein normales zytologisches Zellbild gefunden wurde.

Bei den 1066 Patienten mit einem neuentdeckten Karzinom waren die Differenzierungsgrade folgendermaßen verteilt: in 27,5% fand sich ein hochdifferenziertes, in 33,6% ein mitteldifferenziertes und in 38,9% ein niederdifferenziertes Karzinom. Die Angaben über Metastasen und Laborwerte wurden dem jeweiligen Differenzierungsgrad zugeordnet.

Hierbei ist zu erwähnen, dass sich aus dieser Aufstellung über die Häufigkeit der Metastasen kein genaues Bild machen läßt: zu häufig sind keine Angaben über das Vorhandensein von Metastasen gemacht, was ihre Existenz nicht ausschließt, und zu häufig war auch das klinische Staging zum Zeitpunkt der betreffenden Aspirationsbiopsie noch nicht in Angriff genommen. Damit läßt sich auch die Tatsache erklären, dass im vorliegenden Krankengut beim hochdifferenzierten Karzinom zwar nur in 6,5%, beim mitteldifferenzierten aber mit 42% häufiger Metastasen angegeben wurden als beim Differenzierungsgrad III (38,5%), was sicher nicht dem wirklichen klinischen Bild entspricht. FAUL (33), der allerdings nur den pelvinen Lymphknotenbefall den verschiedenen Differenzierungsgraden gegenüberstellte, fand - wie zu erwarten - eine zunehmende Metastasierung mit abnehmender Differenzierung und beschrieb eine Metastasenhäufigkeit bei den G I-Karzinomen von 5%, bei den G II-Karzinomen von 29% und bei den G III-Karzinomen von sogar 51%. Bemerkenswert ist jedoch, dass von FAUL ähnlich den eigenen Untersuchungsergebnissen auch beim hochdifferenzierten Karzinom Metastasen nachgewiesen wurden, was in früheren Arbeiten noch nicht beschrieben worden war (56, 113).

Die Überprüfung der Serum-Phosphatasen zeigte, dass nur die saure Phosphatase eine deutliche Aussagekraft bezüglich des Karzinoms hat, wenn sie auch beim niederdifferenzierten Karzinom nur in etwas über der Hälfte (51%), beim mitteldifferenzierten in 39,8% und bei hochdifferenziertem Karzinom nur in 6,5% der Fälle erhöht war. Es wird deutlich, dass man sich, wie auch schon frühere Untersuchungen feststellten (56), keineswegs im Sinne eines Suchtests auf sie verlassen kann. Noch weniger deutliche Ergebnisse liefert die prostataspezifische tartrathemmable Phosphatase, die nur in 2 Fällen erhöht war, ohne dass auch erhöhte Werte für die saure Phosphatase bestanden. Die alkalische Phosphatase war im vorliegenden Krankengut beim hoch- und beim mitteldifferenzierten Karzinom etwa gleich selten (6,5 und 5,7%) erhöht. Erst beim niederdifferenzierten Tumor fanden sich erhöhte Werte bei 15,4% der Patienten, bei denen zum Großteil Knochenmetastasen nachgewiesen waren.

Die Beurteilung der Phosphatasen erlaubt also im Einzelfall sicher keine exakte Einstufung des Karzinoms, da sie bei jedem Differenzierungsgrad verändert sein können und andererseits in zahlreichen Fällen auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien im Normbereich liegen.

Der Vergleich der Befunde von Karzinompatienten, bei denen zwei oder mehrere Aspirationsbiopsien vorgenommen worden waren, ergab, dass die Befunde nur in maximal 52,3% (beim Differenzierungsgrad II) übereinstimmten. Am seltensten war eine Übereinstimmung bei den hochdifferenzierten Karzinomen zu finden (23,2%), während die niederdifferenzierten Tumoren mit 42,5% nahe an die G II-Karzinome heranreichen.

Die Abweichung betrug allerdings nur in 2 (von 796) Fällen mehr als einen Differenzierungsgrad. Die Ursachen für die Abweichungen in der Diagnose dürften in folgenden Gegebenheiten liegen:

- die in der überwiegenden Zahl pluriformen strukturierten Karzinome bringen es mit sich, dass im gleichen Präparat oft Tumoranteile unterschiedlicher Differenzierungsgrade vorliegen. Da in solchen Fällen das Karzinom immer dem niedrigsten Differenzierungsgrad zugeordnet wurde, ergibt sich für hochdifferenzierte Karzinome eine höhere Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung als für mittel- u. niederdifferenzierte Tumoren.
- besonders in Präparaten, bei denen wenig Zellmaterial zur Verfügung steht, kann die pluriforme Struktur nicht in allen Anteilen erkannt werden. Sie werden deswegen u.U. einem höheren Differenzierungsgrad zugeordnet.
- der Tumor kann im Zeitraum zwischen den Untersuchungen "entdifferenzieren".

Das Karzinom vom Differenzierungsgrad I hat, wie oben erwähnt, den niedrigsten Prozentsatz an karzinom-positiven Diagnosen. Auch in der Literatur wird es als am schwierigsten diagnostizierbar beschrieben (16, 33, 109).

Die in der vorliegenden Arbeit aufgetauchten Besonderheiten beim hochdifferenzierten Karzinom werden deshalb hier noch einmal zusammengestellt:

- eine Übereinstimmung der einzelnen Befunde bei einem Patienten ist gegenüber den anderen Differenzierungsgraden am seltensten zu finden.
- bei Patienten mit einem G I-Karzinom wurde in 5 Fällen bei einer späteren Biopsie ein Normalbefund festgestellt, was theoretisch auch bei weniger differenzierten Tumoren möglich wäre, aber wegen deren größerer Ausdehnung tatsächlich weniger häufig ist.
- bei Patienten, deren Diagnose im ersten Befund nicht festzulegen und mit "suspekten Zellveränderungen" formuliert war, fand sich bei späteren Biopsien überproportional häufig ein hochdifferenziertes Karzinom.
- die Phosphatasen waren im vorliegenden Material nur in maximal 6,5% der Fälle erhöht.
- bei den Präparaten mit spärlichem Material werden, wie weiter unten noch genauer aufgeführt wird, bei der Diagnose eines G I-Karzinoms Materialmengen noch immer als spärlich bezeichnet, die bei anderen Krankheitsbildern längst eine sichere Diagnose erlauben würden.

Es bestätigt sich also auch am Material dieser Arbeit, dass in der Prostatazytologie der Ausschluß bzw. die sichere Diagnose eines hochdifferenzierten Karzinoms mit erheblichen Schwierigkeiten belastet ist.

Bei der Überprüfung des Therapieerfolgs bei hormonbehandelten Karzinomen stand für die Therapiedauer nach einem und nach ein bis drei Monaten nur eine geringe Fallzahl zur Verfügung (14 bzw. 21 Fälle). Im vorliegenden Material läßt sich für diese

Zeit kein deutlicher Unterschied in der Hormonempfindlichkeit bei den einzelnen Differenzierungsgraden des Karzinoms erkennen; in allen Gruppen gibt es jedoch Fälle von deutlichem Ansprechen auf die Therapie.

Erst nach einer Therapiedauer von 3 - 6, 6 - 12 bzw. mehr als 12 Monaten, bei denen auch das umfangreiche Krankengut genauere Ergebnisse ermöglichte, zeichnen sich deutliche Tendenzen ab: therapierefraktäre Fälle finden sich nach 3 - 12 Monaten in 4 Fällen beim mittel- und in 9 Fällen beim niederdifferenzierten Karzinom, das sind insgesamt 18% des betreffenden Krankengutes. Auch nach mehr als 12 Monaten spricht etwa der gleiche Prozentsatz überhaupt nicht auf die Therapie an; die Fälle bestehen aber hier zu über 90% aus niederdifferenzierten Karzinomen.

Nach einer mehr als 12-monatigen Hormontherapie sprechen 64% der hochdifferenzierten, 51% der mitteldifferenzierten und 31% der niederdifferenzierten Karzinome noch sehr gut bis gut auf die Hormontherapie an.

Diese Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der Differenzierungsgrade I und II mit denen anderer Untersuchungen in etwa vergleichen (26, 29).

Lediglich beim Differenzierungsgrad III wird in der Literatur im allgemeinen ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie berichtet als beim vorliegenden Krankengut.

FAUL (31) hält aus diesem Grund sogar die Hormonbehandlung von Patienten mit niederdifferenziertem Karzinom für fragwürdig. Im Krankengut, dessen Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit zugrunde liegen, erscheint zumindest bei einem Drittel der

Patienten mit dem Differenzierungsgrad III die Hormontherapie längerfristig sinnvoll zu sein.

Die Angaben zu den Präparaten, bei denen wegen unbrauchbaren Materials keine Diagnosestellung möglich war, zeigen, dass in der Mehrzahl der Fälle zu wenig Zellmaterial bzw. artfremdes Material aspiriert worden war. Als Hauptursache sind somit technische Fehler bei der Biopsie zu sehen.

Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen vor der Feinnadelbiopsie Prostatagewebe transurethral entfernt wurde, liegt bei den unbrauchbaren Präparaten mit 8% höher als bei den übrigen Befunden (zwischen 2 und 4,8%), so dass auch die anatomischen Verhältnisse die Aspiration miterschwert haben dürften.

Ein ebenfalls hoher Anteil (8,8%) an Patienten mit vorausgegangener transurethraler Resektion lag bei den Präparaten vor, in denen nur spärliches Zellmaterial zur zytologischen Beurteilung zur Verfügung stand. Zusätzlich wird in diesem Zusammenhang mit dieser Befundgruppe die Prostata in 56,1% als derb beschrieben. Dies wird bei den übrigen Befundgruppen nur vom Kollektiv der G III-Karzinome übertroffen; eventuell war dadurch die Gewinnung von genügend Zellmaterial erschwert.

Bei "spärlichem Material" zeigte sich, dass nur in etwa einem Viertel der Fälle ein eindeutiges zytologisches Urteil ausgesprochen werden konnte. Die Durchsicht von 200 Präparaten auf die Anzahl der beurteilbaren Zellgruppen ergab, dass die Bemerkung "spärliches Material" offenbar weniger der objektiven Menge des Zellmaterials gerecht wird, sondern vor allem dann angewandt wird, wenn das Zellbild ohnehin schwer zu differen-

zieren ist, wobei aber insgesamt mit durchschnittlich 15 Zellgruppen pro Patient das Material generell deutlich unter dem Durchschnitt lag. So zeigte sich, dass die Krankheitsbilder proportional anders verteilt waren als im Gesamtkrankengut und dass die durchschnittliche Zellgruppenzahl bei den verschiedenen Krankheitsbildern zwischen 6,7 und 38,3 schwankte. Die letztere Zahl betraf das - wie schon mehrfach erwähnt wurde - schwer diagnostizierbare G I-Karzinom, während beim G III-Karzinom kein einziger Fall mit spärlichem Material verzeichnet wurde, was trotz der nicht allzu großen Fallzahl wohl am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass es auch an sehr wenigen Zellgruppen eindeutig zu erkennen ist und deshalb die einschränkende Bemerkung "spärliches Material" nicht mehr gebraucht wird. Eine hohe Zellgruppenzahl fand sich auch beim mitteldifferenzierten Karzinom (25); bei Tumoren, bei denen der Differenzierungsgrad nicht angegeben werden konnte und bei suspekten Zellveränderungen sind es jeweils 20 Zellgruppen. Bei der Prostatitis liegt die Zahl der Zellgruppen bei durchschnittlich 8,6 und beim wenig aussagekräftigen Befund "kein Anhalt für ein Karzinom" nur bei 6,7. Die Ergebnisse, die bei den einzelnen Krankheitsgruppen so stark voneinander abweichen, lassen folgende Überlegungen entstehen: wenn das Material repräsentativ ist, was bei 200 Befunden angenommen werden darf, dann tritt die Formulierung "spärliches Material" nicht allgemein unterhalb einer bestimmten Anzahl von Zellgruppen auf, sondern nur dann, wenn es für eine sichere Diagnosestellung nicht ausreicht. Diese Mindestmenge ist aber bei den einzelnen Krankheitsbildern, die

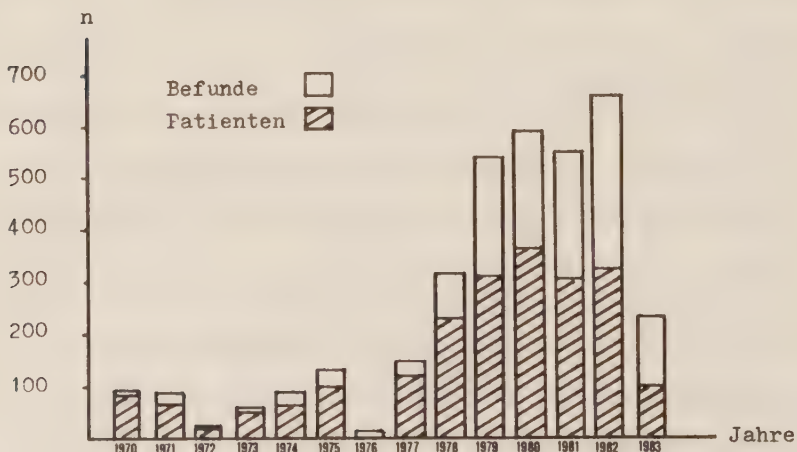
unterschiedlich schwer zu diagnostizieren sind, verschieden. Hiermit wäre auch die veränderte proportionale Verteilung der Krankheitsbilder bei den Präparaten mit spärlichem Material erklärbar.

7. Urinzytologie

7.1 Material und Methode

Im Zeitraum zwischen Januar 1970 und April 1983 wurden an der Urologischen Klinik der Universität München insgesamt 3251 urinzytologische Untersuchungen an 1869 Patienten vorgenommen. Während es bis zum Jahr 1976 maximal 115 Untersuchungen jährlich gab, steigt ihre Zahl seit 1977 stetig an (Abb. 29).

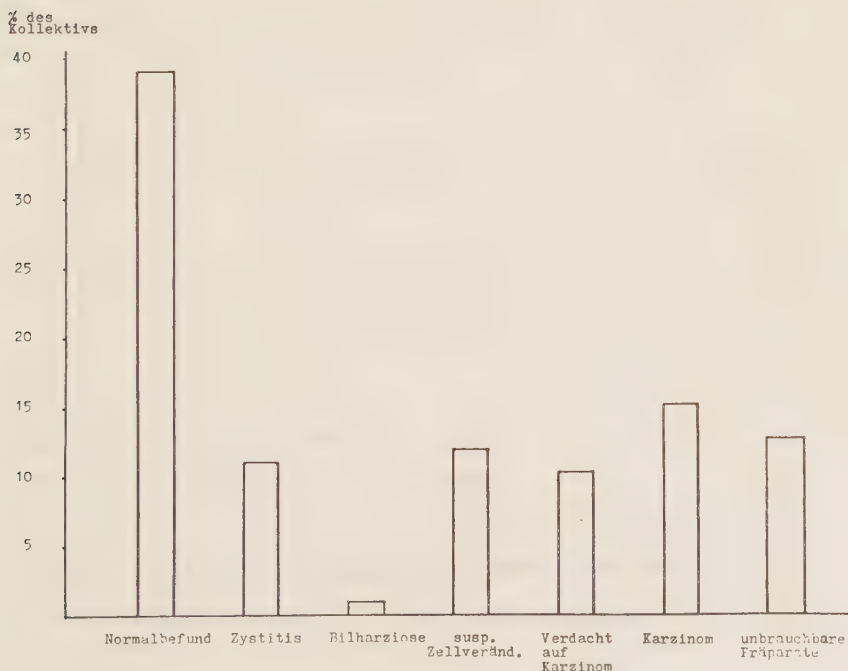
Abbildung 29: Jährlich von Januar 1970 bis April 1983 durchgeführte urinzytologische Untersuchungen



Das Krankengut besteht aus Patienten, die unklare Haematurien, zystoskopisch suspekta Befunde oder Blasentumoren aufwiesen. Selten waren Fragestellungen wie Bilharziose oder spezifische Entzündung Anlaß für eine Untersuchung. Zur Überwachung von Karzinompatienten wurden innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Therapie regelmäßige vierteljährliche und später halbjährliche Kontrollen vorgenommen, falls nicht klinische Symptome kurzfristige Kontrollen veranlassten.

Die Verteilung urinzytologischer Diagnosen im vorliegenden Krankengut gibt die Abb. 30 wieder:

Abbildung 30: Anteil verschiedener urinzytologischer Befunde am Gesamtkollektiv (n = 3251)



Die nachfolgenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, die Treffsicherheit der Urinzytologie zu überprüfen. Die zytologisch diagnostizierten Ergebnisse konnten in 475 Fällen histologischen Befunden gegenübergestellt werden, die zum gleichen Zeitpunkt (als maximaler Zeitabstand wurden 3 Wochen gewählt) wie die urinzytologische Untersuchung durch Probeexzision, transurethrale Resektion oder als Operationspräparat gewonnen wurden. Diese zytologisch-histologischen Vergleiche beziehen sich auf Befunde mit zytologisch diagnostizierten Tumoren und suspekten Zellveränderungen, aber auch auf Fälle, bei denen sich nach Entfernung eines Tumors zytologisch kein Anhalt für ein Rezidiv ergab.

Ausserdem wurden zytologisch-histologische Befundvergleiche bei Karzinompatienten bei laufender lokaler Zytostatikatherapie (z.B. Thiotepe^R, Mitomycin^R) angestellt.

Bei allen diesen Aufstellungen wurde auch, soweit vorhanden, der durch die Zystoskopie erfasste makroskopische Befunde einbezogen.

Bei der zytologischen Festlegung des Differenzierungsgrades eines Tumors fiel auf, dass in etwa einem Drittel der Fälle ein Stadium zwischen zwei Differenzierungsgraden in den Befunden angegeben war. Aus klinischer Sicht bezüglich der Beurteilung der Prognose ist es sinnvoll, in solchen Fällen vom niedrigen Differenzierungsgrad auszugehen. Beim Vergleich mit den histologischen Ergebnissen wurde aber diesem Prinzip in dieser Arbeit nicht ausnahmslos gefolgt, da die Gegenüberstellung noch präzisere Aussagen ermöglicht, wenn auch die Stufen G I - II bzw.

G II - III berücksichtigt werden.

Bei einer beträchtlichen Anzahl von zytologischen Befunden konnte keine sichere Aussage über das Vorhandensein eines Tumors gemacht werden, sondern es wurden lediglich Verdachtsdiagnosen ausgesprochen bzw. suspekte Zellveränderungen beschrieben. Dies gab Anlass, das weitere diagnostische Vorgehen bei den betreffenden Patienten zu beobachten. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle war es möglich, das Krankheitsgeschehen zu verfolgen und auch zu überprüfen, inwieweit Empfehlungen im zytologischen Befund bezüglich weiterer zytologischer oder histologischer Kontrollen tatsächlich befolgt wurden.

7.2 Vergleichende zytologische und histologische Untersuchungen unter Einbeziehung des makroskopischen Befundes

Im folgenden werden insgesamt 475 Fälle vorgestellt, bei denen ausser der zytologischen auch eine histologische Untersuchung im Zeitabstand von maximal drei Wochen stattfand. Soweit angegeben, wird der zystoskopisch festgestellte makroskopische Befund der Harnblase mitberücksichtigt.

7.2.1 Blasenkarzinom

Bei den insgesamt 473 urinzytologisch diagnostizierten Harnblasentumoren war es in 159 Fällen möglich, eine gleichzeitig erhobene histologische Diagnose gegenüberzustellen.

Bei 130 Fällen lagen Angaben über den zugehörigen zystoskopi-

schen Befund der Blase vor.

Die Tabelle 14 gibt die Gegenüberstellung zytologischer und histologischer Befunde wieder:

Tabelle 14: Gegenüberstellung histologischer Befunde bei urinzytologisch diagnostizierten Harnblasentumoren (jeweils 159 Befunde)

Zytol. Befund	Anzahl d. Fälle	Histol. Befund	Anzahl d. Fälle	%
Diff.-Gr. I	16	kein Tumor/G O	1	5,5
		G I	8	50
		G I - II	3	18
		G II	3	18
		G III	1	5,5
Diff.-Gr. I-II	19	kein Tumor/G O	4	21
		G I	10	53
		G I - II	2	10
		suspekte Zellveränderungen	1	5
		Zystitis	2	10
Diff.-Gr. II	55	kein Tumor/G O	8	14
		G I	6	11
		G I - II	3	5,5
		G II	16	29
		G II - III	8	14
		G III	11	20
		Karzinom ohne Angabe d.Diff.-Gr.	1	2
		Adeno-Karzinom	1	2
		Zystitis	1	2
Diff.-Gr.II-III	17	kein Tumor/G O	2	12
		G I	2	12
		G I - II	1	6
		G II	7	41
		G II - III	2	12
		G III	1	6
		Karzinom ohne Angabe d.Diff.-Gr.	2	12
Diff.-Gr. III	47	kein Tumor/G O	2	4
		G I	1	2
		G I - II	1	2
		G II	10	21
		G II - III	5	10
		G III	22	47
		Karzinom ohne Angabe d.Diff.-Gr.	1	2
		Verdacht auf CA	2	4
		Zystitis	3	6
Karzinom ohne Angabe d. Diff.-Gr.	2	G III	2	100
Plattenepithel-Ca	1	Plattenepithel-Ca	1	
Sigma-Ca	1	Sigma-Ca	1	
Prostata-Ca	1	Prostata-Ca	1	

Die Ergebnisse der vorangegangenen Tabelle 14 lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- in 34,6% (55 x) stimmen die Diagnosen genau überein
- in 23,3% (37 x) weicht die histologische Diagnose um 1/2 Differenzierungsgrad ab (davon 25 x nach oben und 12 x nach unten).
- in 8,8% (14 x) liegt die histologische Diagnose um 1 Differenzierungsgrad niedriger als die zytologische.
- in 10,7% (17 x) liegt die histologische Diagnose um 1 Differenzierungsgrad höher als die zytologische.
- in 0,6% (1 x) liegt die histologische Diagnose um mehr als 1 Differenzierungsgrad niedriger als die zytologische.
- in 2,5% (4 x) liegt die histologische Diagnose um mehr als 1 Differenzierungsgrad höher als die zytologische.
- in 2,5% (4 x) wurde histologisch lediglich "Karzinom" ohne Angabe des Differenzierungsgrades diagnostiziert
- in 1,9% (3 x) wurden Tumoren, die nicht primär urothelialen Ursprungs sind, diagnostiziert.
- in 10,7% (17 x) war trotz zytologisch diagnostiziertem Karzinom in der Histologie kein pathologischer Befund zu erkennen. Hierbei handelte es sich um die zytologischen Differenzierungsgrade I (1 x), I-II (4 x), II (8 x), II-III (2 x) und III (2 x). Dabei war nur bei dem G I-Karzinom ausdrücklich angegeben, dass die Blase makroskopisch unauffällig war.

- in einem zusätzlichen Fall (nicht mitgezählt) wurde nach der zytologischen Diagnose "Karzinom Diff.-Gr. II" eine Zystoskopie gemacht, aber wegen fehlendem makroskopischen Befund keine Probeexzision.

7.2.1.1 Zugehöriger Zystoskopiebefund

Angaben über den Zystoskopiebefund bei den in der Tabelle 14 erfassten Krankheitsfällen fanden sich in Abhängigkeit vom zytologisch diagnostizierten Tumorgrad in folgender Verteilung:

- beim Diff.-Grad I in 56% der Fälle
- beim Diff.-Grad I - II in 84% der Fälle
- beim Diff.-Grad II in 85% der Fälle
- beim Diff.-Grad II - III in allen Fällen
- beim Diff.-Grad III in 87% der Fälle

Bis auf 4 Fälle des Differenzierungsgrades II, bei denen kein Tumor gesichtet wurde und deren histologische Kontrolle 3 x "kein Tumor" und 1 x ein Karzinom von Diff.-Grad I erbrachte, war in allen Fällen makroskopisch ein Tumor zu erkennen.

7.2.2 Fälle mit zytologischem Verdacht auf eine Tumorerkrankung

In einer Vielzahl von Fällen wurde bei der zytologischen Diagnose der dringende Verdacht auf ein Karzinom eines bestimmten Differenzierungsgrades ausgesprochen. Der sicheren Diagnose "Karzinom" (n = 473) steht eine Anzahl von 341 Fällen

gegenüber, bei der sich die Untersucher nicht ganz eindeutig auf die Diagnose festlegen konnten.

Die Verteilung "sichere Diagnose" - "Verdachtsdiagnose" ist bei den einzelnen Differenzierungsgraden sehr unterschiedlich (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich zwischen sicherer und Verdachtsdiagnose beim zytologisch diagnostizierten Blasenkarzinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (n = 453): bei 20 zytologisch diagnostizierten Karzinomen ist kein Diff.-Grad angegeben; deswegen weicht diese Zahl von der Gesamtzahl der diagnostizierten Karzinome (473) ab.

Diff.-Grad	Anzahl d. sicheren Diagnosen	Anzahl d. Verdachtsdiagnosen	sichere zytolog. Diagnosen	%
I	34	152	34/186	18
II	230	162	230/392	59
III	189	27	189/216	88

Die Tabelle zeigt, dass beim Differenzierungsgrad I der weitaus größte Anteil der Diagnosen aus Verdachtsdiagnosen besteht.

Beim Differenzierungsgrad II und noch deutlicher beim Differenzierungsgrad III überwiegen die sicheren Diagnosen; d.h. mittel- und vor allem niederdifferenzierte Blasentumoren scheinen weit- aus problemloser eindeutig bestimmbar zu sein.

Bei den insgesamt 341 Befunden, in denen der Verdacht auf ein Karzinom eines bestimmten Differenzierungsgrades ausgesprochen wird, läßt sich in 110 Fällen ein histologischer Befund gegenüberstellen.

Die Verteilung zeigt die Tabelle 16:

Tabelle 16: Gegenüberstellung histologischer Befunde bei urinytologisch diagnostizierten Harnblasentumoren (Verdachtsdiagnosen) (jeweils 110 Befunde)

Zytol. Befund	Anzahl d.Fälle	Histol.Befund	Anzahl d.Fälle	%
Verdacht auf Diff.-Gr. I	48	kein Tumor/GO	15	31
		G I	16	33
		G I - II	3	6
		G II	5	10
		G III	3	6
		Karzinom ohne Angabe d.Diff.-Gr.	2	4
		Zystitis	4	8
Verdacht auf Diff.-Gr. I - II	19	kein Tumor/GO	5	26
		G I	1	5
		G I - II	7	37
		G II - III	2	11
		G III	1	5
		Adeno-Karzinom	1	5
		Myom	1	5
Verdacht auf Diff.-Gr. II	32	kein Tumor/GO	3	9
		G I	6	19
		G I - II	3	9
		G II	11	34
		G II - III	1	3
		G III	5	16
		Karzinom ohne Angabe d.Diff.-Gr.	1	3
		Zystitis	2	6
Verdacht auf Diff.-Gr. II - III	4	kein Tumor/GO	-	-
		G I	1	25
		G I - II	1	25
		G II	1	25
		Karzinom ohne Angabe d. Diff.-Gr.	1	25
Verdacht auf Diff.-Gr. III	7	kein Tumor/GO		
		G I	1	14
		G II - III	1	14
		G III	5	71

Die Ergebnisse der vorangestellten Tabelle 16 lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- in 35,5% (39 x) stimmen die Diagnosen genau überein.
- in 9,1% (10 x) weicht die histologische Diagnose um 1/2 Differenzierungsgrad ab.
- in 11% (12 x) liegt die histologische Diagnose um 1 Differenzierungsgrad niedriger als die zytologische.
- in 6,4% (7 x) liegt die histologische Diagnose um 1 Differenzierungsgrad höher als die zytologische.
- in 3,6% (4 x) liegt die histologische Diagnose um mehr als 1 Differenzierungsgrad niedriger als die zytologische.
- in 1,8% (2 x) liegt die histologische Diagnose um mehr als 1 Differenzierungsgrad höher als die zytologische.
- in 3,6% (4 x) wurde histologisch lediglich "Karzinom" diagnostiziert.
- in 1,8% (2 x) wurden Tumoren, die nicht primär urothelialen Ursprungs sind, diagnostiziert.
- in 21% (23 x) war trotz zytologischer Verdachtsdiagnose in der Histologie kein pathologischer Befund zu erkennen. Es handelte sich hierbei um die zytologischen Differenzierungsgrade I (15 x), I - II (5 x) und II (3 x).

Bei 8 dieser Fälle war ausdrücklich angegeben, dass die Blase makroskopisch unauffällig war.

7.2.2.1 Zugehöriger Zystoskopiebefund

Bei der Zystoskopie der Patienten, deren Fälle in der Tabelle 15 aufgeführt waren, wurden in folgender Verteilung Angaben über den makroskopischen Befund der Blase gemacht (Tab. 17):

Tabelle 17: Makroskopischer Befund bei Patienten mit zytologisch diagnostiziertem Blasenkarzinom (Verdachtsdiagnose) (n = 110)

Diff.-Gr. (Verdachts- diagnose)	Anzahl	Angaben über d. makroskopi- schen Befund	%	davon positiv Anzahl	%
I	48	35	73	29	83
I - II	19	14	74	14	100
II	32	21	66	18	86
II - III	4	4	100	4	100
III	7	4	57	4	100

Bei den Angaben zum makroskopischen Befund der Blase zeigt sich im Kollektiv zytologischer Verdachtsdiagnosen deutlicher als bei den sicheren Karzinomdiagnosen, dass eine zytologisch-positive Diagnose bei zystoskopisch-makroskopisch unauffälligem Befund im vorliegenden Krankengut beim hoch- und mitteldifferenzierten, aber nie beim zytologisch niederdifferenzierten Karzinom vorkommt.

7.2.3 Treffsicherheit der Urinzytologie in Abhängigkeit vom Tumordifferenzierungsgrad

In den folgenden Abbildungen soll nun die Treffsicherheit der zytologischen Karzinomdiagnostik bezogen auf die einzelnen Differenzierungsgrade dargestellt werden.

Hierbei werden die Befunde mit sicherer Diagnose und diejenigen mit hochgradigem Karzinomverdacht zusammengefasst:

(bei den unter der Rubrik "nicht vergleichbar" aufgeführten Fällen war am histologischen Befund keine eindeutige Aussage festgelegt worden)

Abbildung 31: Zytologische Treffsicherheit bei Karzinomdiagnose oder hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Grad I im Vergleich zur Histologie (n = 64)

% des Kollektivs



Abbildung 32: Zytologische Treffsicherheit bei Karzinomdiagnose
oder hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom
vom Diff.-Grad I - II im Vergleich zur Histologie
(n = 38)

% des
Kollektivs

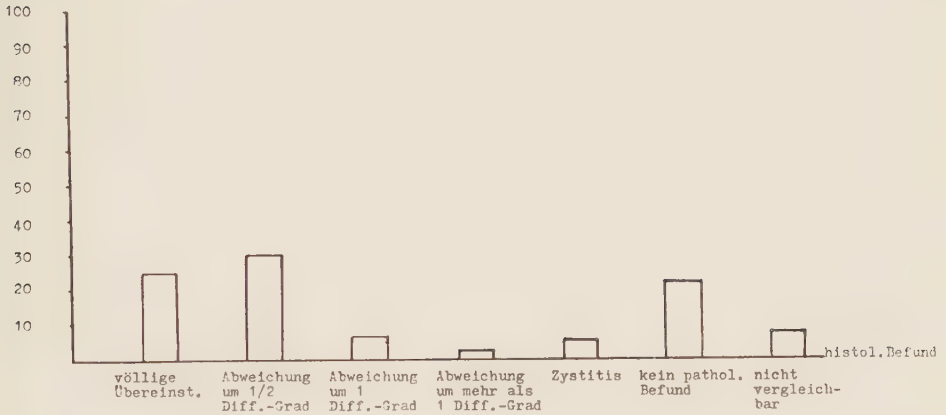


Abbildung 33: Zytologische Treffsicherheit bei Karzinomdiagnose oder hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Grad II im Vergleich zur Histologie (n = 87)

% des
Kollektivs

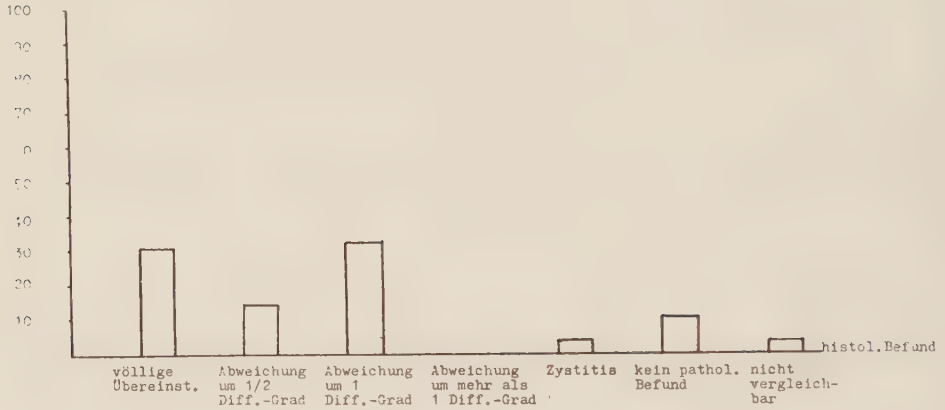


Abbildung 34: Zytologische Treffsicherheit bei Karzinomdiagnose oder hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Gr. II - III im Vergleich zur Histologie (n = 21)

% des
Kollektivs

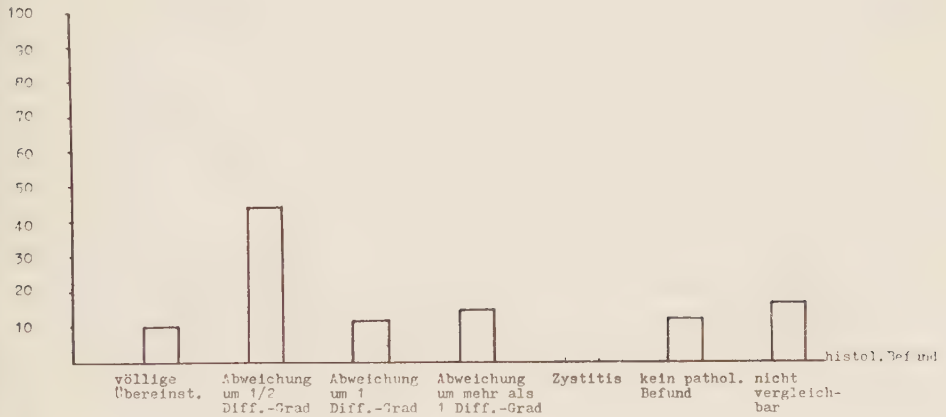
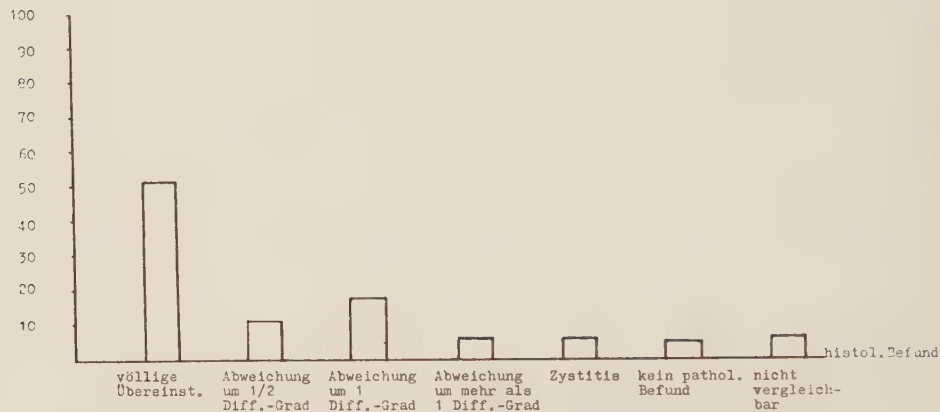


Abbildung 35: Zytologische Treffsicherheit bei Karzinomdiagnose oder hochgradigem Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Gr. III im Vergleich zur Histologie (n = 54)

% des Kollektivs



Auf die einzelnen Differenzierungsgrade des Karzinoms bezogen lassen sich die Ergebnisse, gemessen am histologischen Befund als Reverenz folgendermaßen beschreiben:

Beim Differenzierungsgrad I liegt die Treffsicherheit bei Einbeziehung der geringen Abweichung um einen 1/2 Diff.-Grad bei 46,8%.

In 31,3% ist der zytologische Befund falsch-positiv.

Bei der zugehörigen histologischen Kontrolle wird in 6,3% eine Zystitis und in den restlichen Fällen kein pathologischer Befund beschrieben. Abweichungen um mehr als 1 Differenzierungsgrad, also Fälle, in denen der Tumorgrad definitionsgemäß überschätzt wurde, finden sich in 6,3%.

Beim Differenzierungsgrad I - II und II (zusammengefasst) beträgt die Übereinstimmung mit der Histologie unter Einbeziehung der Abweichungen um 1/2 Diff.-Grad 49,6%. Falsch positive Befunde sind mit nur noch 20% deutlich seltener nachweisbar.

Beim Differenzierungsgrad II - III und III (zusammengefasst) liegt die Treffsicherheit gemessen am histologischen Befund - wieder unter Einbeziehung der Abweichung um 1/2 Diff.-Grad - bei 42,7%. Eine Unterschätzung des Tumorstadiums um mehr als 1 Differenzierungsgrad findet sich in 10,7%. Kein pathologischer Befund wird in der Histologie - im Gegensatz zur zytologischen Diagnose - lediglich in 9,3% der Fälle gefunden.

Die Existenz eines Tumors an sich wird im vorliegenden Material beim zytologisch diagnostizierten Differenzierungsgrad I in 68,7%, beim Differenzierungsgrad II in 80% und beim Differenzierungsgrad III in 90,7% der Fälle histologisch bestätigt.

7.2.4 Urinzytologie und lokale Zytostatikabehandlung

Die zytologische Diagnose eines Karzinoms kann unter laufender zytostatischer Therapie Schwierigkeiten bereiten, weil regressive Zellveränderungen in ihrer Morphologie Tumorzellen häufig ähneln. In der Tabelle 18 wurden deshalb zytologische und histologische Befunde von Kranken mit Verlaufskontrollen unter Zytostatikabehandlung (z.B. Mitomycin^R, Thiotepa^R) einander gegenübergestellt:

Tabelle 18: Vergleich zytologischer und histologischer Befunde während einer lokalen Zytostatika-Instillationsbehandlung der Harnblase (n = 42)

Zytol. Diagnose	Anzahl d. Fälle	Histol. Diagnose	Anzahl d. Fälle
Normalbefund	7	Normalbefund	5
		G I	1
		G II	1
Suspekte Zell- veränderungen	10	Normalbefund	7
		G I	2
		G II	1
Verdacht auf G I	3	G I	1
		G II	2
Verdacht auf G II	6	Normalbefund	3
		G I	1
		G II	2
Karzinom Diff.-Gr. I	2	Normalbefund	1
		G I	1
Karzinom Diff.-Gr. II	12	Normalbefund	5
		Ca. in situ	1
		G I	3
		G II	3
Karzinom Diff.-Gr. III	2	G II	2

Die Gegenüberstellung zytologischer und histologischer Befunde dieses zwar recht kleinen Kollektivs macht dennoch deutlich, dass ein zytologisch diagnostizierter Normalbefund zwar in der Mehrzahl, nicht jedoch in allen Fällen ein Karzinom ausschließen kann. Bei der Entdeckung hoch- und mitteldifferenzierter Karzine zeigen sich Schwierigkeiten und nur bei den G III-Karzinomen, die allerdings nur in 2 Fällen histologischen Befunden gegenübergestellt werden konnten, wurde das Karzinom bestätigt.

7.2.5 Zytologische Erkennung eines Tumorrezidivs

Ebenfalls Schwierigkeiten ergeben sich bei der zytologischen Erkennung eines Tumorrezidivs. Von besonderem Interesse sind hierbei Fälle, in denen zytologisch kein Tumor mehr erkannt wurde. Entsprechende zytologische Kontrollen, die nach der Resektion eines Blasen Tumors vorgenommen wurden, und die "keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv" bzw. "Zystitis" diagnostizierten, konnten in 100 Fällen histologischen Vergleichsbefunden gegenübergestellt werden (Tab. 19). Der maximale Zeitabstand zwischen zytologischer und histologischer Gewebsentnahme lag auch hier bei drei Wochen.

Tabelle 19: Gegenüberstellung histologischer Befunde bei den zytologischen Diagnosen "kein Anhalt für ein Tumorrezidiv" und "Zystitis" bei Zustand nach Resektion eines Blasen Tumors (n = 100)

Zytol. Befund	Anzahl d.Fälle	Histol. Befund	Anzahl d.Fälle	%
"kein Anhalt für ein Tumorrezidiv"	68	kein pathol. Befund	29	42,6
		G I	16	23,5
		G I - II	2	2,9
		G II	4	5,9
		G II - III	1	1,5
		G III	2	2,9
		Adeno-Karzinom	2	2,9
		suspekte Zellver- änderungen	1	1,5
		Zystitis	11	16,2
Zystitis	32	G I	5	15,6
		G II	2	6,2
		Zystitis	25	78

Während bei insgesamt 65 Patienten (65%) histologisch bestätigt wurde, dass kein erneuter Tumor vorlag, wurde doch 21 x (21%) ein hochdifferenziertes, 8 x (8%) ein mitteldifferenziertes und 3 x (3%) ein niederdifferenziertes Karzinom nachgewiesen. Bei den 57 Fällen, in denen eine Kontrollzystoskopie stattfand, wurde 37 x (65%) makroskopisch ein Tumor erkannt.

7.3 "Suspekte Zellveränderungen"

Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Befunden wurde in 396 Fällen (12,2% des Gesamtgutes) die Diagnose "suspekte Zellveränderungen" ausgesprochen bzw. der Verdacht auf ein Karzinom geäußert, ohne dass auf den Differenzierungsgrad hingewiesen wurde. Bei 64 dieser Fälle war eine Gegenüberstellung mit einem gleichzeitigen Befund möglich (Tab. 20):

Tabelle 20: Gegenüberstellung histologischer Befunde bei urinzytologisch diagnostizierten "suspekten Zellveränderungen" (jeweils 64 Befunde)

Zytol. Befund	Anzahl d. Fälle	Histol.Befund	Anzahl d. Fälle	%
Suspekte Zellveränderungen	64	kein pathol. Befund	22	34,4
		suspekte Zell- veränderungen	2	3,1
		G I	10	15,6
		G I - II	2	3,1
		G II	6	9,4
		G III	10	15,6
		Karzinom ohne Ang.d.Diff.-Gr.	2	3,1
		Sarkom	1	1,6
		Adenokarzinom	1	1,6
		Zystitis	8	12,5

Bei den oben vorgestellten 64 Befunden war in 44 Fällen eine Angabe zum zystoskopisch festgestellten makroskopischen Befund vorhanden. Danach war in 37 Fällen (84%) makroskopisch ein Tumor erkennbar, der in allen Fällen histologisch bestätigt worden war. Bei den denjenigen Patienten, bei denen der zytologischen Verdachtsdiagnose eine histologische Untersuchung folgte, konnte

in genau 50% der Fälle ein Karzinom entdeckt werden.

Bei 2 Patienten (3,1%) wurde auch histologisch nur eine Verdachtsdiagnose ausgesprochen und bei den übrigen (46,9%), wurde in der Histologie entweder eine Zystitis (12,5%) oder gar kein pathologischer Befund festgestellt.

Es stellte sich heraus, dass gegenüber der hohen Anzahl von Fällen, bei denen zytologisch die Verdachtsdiagnose "Karzinom" ausgesprochen wurde, nur relativ selten eine histologische Kontrolle angeschlossen wurde. Angesichts des hohen Prozentsatzes, in dem histologisch ein Karzinom bestätigt wurde, ergab sich die Frage, auf welche Art ganz allgemein auf einen zytologischen Tumorverdacht reagiert wird, d.h. welche weiteren diagnostischen Maßnahmen tatsächlich stattfinden. Bezugspunkt war hierbei die jeweilige Empfehlung bezüglich der weiteren Diagnostik des Untersuchers, der die Verdachtsdiagnose gestellt hatte.

Die nachfolgenden Tabellen 21 - 24 geben hierüber einen Überblick. Die in Klammern stehenden Zahlen geben die tatsächliche Anzahl der Befunde wieder; die unterstrichenen Zahlen entsprechen den Fällen, bei denen das weitere Vorgehen verfolgt werden konnte.

Tabelle 21: Weiteres klinisch-diagnostisches Vorgehen bei zytologischer Diagnose "suspekte Zellveränderungen" (202 beurteilbare Fälle)

Zytol. Befunde	Anzahl	nachfolgende Diagnostik		
		Probe- exzision	zytol. Kontrolle	weder histol. noch zytol. Kontrolle
Befunde, bei denen kein Hinweis zum weiteren Vorgehen gegeben wird	(284) <u>139</u>	47(34%)	73(53%)	19(14%)
Befunde, bei denen eine zytol.Kontrolle empfohlen wird	(79) <u>52</u>	17(33%)	25(48%)	10(19%)
Befunde, bei denen eine histol.Kontrolle empfohlen wird	(33) <u>11</u>	8(73%)	3(27%)	-

Tabelle 22: Weiteres klinisch-diagnostisches Vorgehen bei zytologischer Diagnose "Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Grad I" (72 beurteilbare Fälle)

Zytol. Befunde	Anzahl	nachfolgende Diagnostik		
		Probe- exzision	zytol. Kontrolle	weder histol. noch zytol. Kontrolle
Befunde, bei denen kein Hinweis zum weiteren Vorgehen gegeben wird	(140) <u>66</u>	36(54%)	30(46%)	-
Befunde, bei denen eine zytol.Kontrolle empfohlen wird	(9) <u>3</u>	-	3(100%)	-
Befunde, bei denen eine histol.Kontrolle empfohlen wird	(11) <u>3</u>	2(67%)	1(33%)	-

Tabelle 23: Weiteres klinisch-diagnostisches Vorgehen bei zytologischer Diagnose "Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Grad II" (94 beurteilbare Fälle)

Zytol. Befunde	Anzahl	nachfolgende Diagnostik		
		Probe- exzision	zytol. Kontrolle	weder histol. noch zytol. Kontrolle
Befunde, bei denen kein Hinweis zum weiteren Vorgehen gegeben wird	(152) <u>92</u>	56(62%)	31(34%)	3(3%)
Befunde, bei denen eine zytol.Kon- trolle empfohlen wird	(5) <u>2</u>	-	2(100%)	-
Befunde, bei denen eine histol.Kon- trolle empfohlen wird	(5) 0	-	-	-

Tabelle 24: Weiteres klinisch-diagnostisches Vorgehen bei zytologischer Diagnose "Verdacht auf ein Karzinom vom Diff.-Grad III" (14 beurteilbare Fälle)

Zytol. Befunde	Anzahl	nachfolgende Diagnostik		
		Probe- exzision	zytol. Kontrolle	weder histol. noch zytol. Kontrolle
Befunde, bei denen kein Hinweis zum weiteren Vorgehen gegeben wird	(24) <u>13</u>	7 (54%)	5(38%)	1(8%)
Befunde, bei denen eine zytol.Kon- trolle empfohlen wird	0	-	-	-
Befunde, bei denen eine histol.Kon- trolle empfohlen wird	(3) <u>1</u>	-	1	-

Von den insgesamt 382 auswertbaren Fälle, in denen "suspekte Zellveränderungen" diagnostiziert oder der Verdacht auf ein Karzinom ausgesprochen worden war, wurde 349mal (91,4%) eine weitere Untersuchung zur diagnostischen Abklärung vorgenommen. Der Großteil derjenigen Fälle, bei denen weder eine histologische noch eine zytologische Kontrolle vorgenommen wurde, setzt sich aus Patienten zusammen, bei denen "suspekte Zellveränderungen" diagnostiziert worden waren. Bei zytologisch erhobenem Verdacht auf ein Karzinom eines bestimmten Differenzierungsgrades trat im vorliegenden Krankengut nur 4mal der Fall auf, dass keine weitere Diagnostik stattfand.

Wenn bei der Diagnose "suspekte Zellveränderungen" oder "Verdacht auf ein Karzinom" vom Zytologen keine Empfehlungen bezüglich der weiteren Diagnostik gegeben wurden, wurde dennoch in fast der Hälfte der Fälle (45%) eine urinzytologische Kontrolle vorgenommen. Dies geschah noch etwas häufiger (53%), wenn ausdrücklich eine zytologische Nachuntersuchung gefordert worden war. Sprach sich dagegen der Zytologe für eine Überprüfung des Befundes mittels Probeexzision (Histologie) aus, wurde in 67% eine histologische und nur in 33% eine zytologische Untersuchung vorgenommen.

Es zeigte sich weiterhin, dass histologische Untersuchungen gegenüber den zytologischen in dem Maße ansteigen, je maligner das zu erwartende Krankheitsbild ist: bei den Befunden mit "suspekten Zellveränderungen" lag der Anteil der histologischen Kontrolluntersuchungen bei 34%, während er nach der Verdachts-

diagnose von einem G I-Karzinom auf 54%, einem G II-Karzinom auf 62% und einem G III-Karzinom auf 54% anstieg. Bei letzterem stand nur eine sehr kleine Anzahl von Fällen zur Verfügung, so dass bei einem größeren Krankengut möglicherweise eine höhere Prozentzahl resultieren würde.

Diejenigen Befunde, die in diese Untersuchung nicht einbezogen werden konnten, weil spätere Unterlagen nicht vorhanden waren, stammen teilweise von Patienten, deren letzte zytologische Untersuchung erst kurze Zeit zurückliegt. Die Kontrolluntersuchungen waren daher noch nicht dokumentiert.

Von anderen Patienten ist anzunehmen, dass sie verstorben sind oder die behandelnde Klinik gewechselt haben. Ein Teil jedoch - dessen Ausmaß angesichts fehlender weiterer Unterlagen nicht abschätzbar ist, muß der Gruppe zugerechnet werden, bei der ohne Angabe der Gründe, trotz Karzinomverdacht keine weitere Kontrolle vorgenommen wurde.

7.4 Diskussion

In den vorangegangenen Untersuchungen wurde versucht, die Zuverlässigkeit der Urinzytologie bei den verschiedenen urologischen Krankheitsbildern anhand histologischer Vergleichsbefunde zu überprüfen. Ausserdem wurde, soweit angegeben, der makroskopische Aspekt der Blase mitberücksichtigt.

Die Angaben über den bei der Zystoskopie erhobenen makroskopischen Befund konnten aus mehreren Gründen nur mit Vorbehalt in die Untersuchungen einbezogen werden:

- die Häufigkeit der Angaben über den makroskopischen Befund schwankte je nach Krankheitsbild zwischen 56 und 100%.
Aus einer fehlenden Angabe kann aber nicht auf das Fehlen eines sichtbaren Tumors geschlossen werden, so dass sich die Ergebnisse der tatsächlich vorgenommenen makroskopischen Untersuchungen nicht ohne weiteres auf das Gesamtkollektiv übertragen lassen.
- auch ein ausdrücklich negativer makroskopischer Befund schließt ein Karzinom, z.B. ein frühes Rezidiv oder ein Carcinoma in situ nicht aus.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsbildern ließen sich unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen nur bei zwei Gelegenheiten Auffälligkeiten ermitteln: sowohl bei sicherer zytologischer Tumordiagnose als auch zytologischem Tumorverdacht gab es hinsichtlich der Differenzierungsgrade I und II Fälle, bei denen die histologische Kontrolle negativ blieb und auch zystoskopisch kein Tumor entdeckt wurde.

Beim Differenzierungsgrad III traten solche Fälle nie auf. Leider existiert im Beobachtungszeitraum nur ein einziger Fall, in dem trotz negativer histologischer und makroskopischer Kontrolle zytologisch erneut ein G II-Karzinom diagnostiziert wurde. Ansonsten ist keine Aussage darüber möglich, ob es sich bei diesen zytologischen Befunden um die frühe Entdeckung eines Karzinoms oder um einen falsch-positiven Befund handelt. Im übrigen trat bei Kontrolluntersuchungen, die nach der Resektion eines Tumors vorgenommen wurden, folgende Situation auf: Bei 100 zytologischen Befunden mit "kein Anhalt für ein Rezidiv" bzw. "Zystitis" wurde histologisch bei 35 Betroffenen ein Tumor bestätigt und in den übrigen Fällen ausgeschlossen. Trotzdem wurden, obwohl gar nicht in allen Fällen Angaben zum makroskopischen Befund gemacht worden waren, bei 37 Patienten endoskopisch sichtbare Tumoren beschrieben. In diesen Fällen muß entweder bezweifelt werden, dass die Probeexzisionen für die Histologie an den richtigen Stellen entnommen wurde, oder es handelte sich bei den Tumoren um gutartige Papillome.

Im vorliegenden Krankengut war zwar im allgemeinen die histologische Karzinomdiagnose mit einem positiven makroskopischen Befund korreliert, es wurde allerdings auch deutlich, dass der endoskopische Nachweis eines makroskopischen Tumors nicht erlaubt, eindeutige Schlüsse hinsichtlich des Krankheitsbildes zu ziehen und die weitere Diagnostik zu vernachlässigen.

Der Beurteilung der Treffsicherheit zytologischer Befunde bei den einzelnen Krankheitsbildern liegt der Vergleich mit in engem zeitlichen Abstand erhobenen histologischen Beurteilungen zugrunde

Hierbei ist es wichtig zu betonen, dass auch ein histologischer Befund keine absolute Richtigkeit beanspruchen kann: bei der Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung durch Probeexzision können kleinste, nicht sichtbare Tumorbezirke, wie z.B. frühe Rezidive oder auch das Carcinoma in situ unter Umständen nicht erfasst werden. Zahlreiche Autoren berichten über Fälle, bei denen sich zunächst nur zytologisch, nicht aber histologisch oder makroskopisch ein Tumor nachweisen läßt, bei denen sich aber dann doch nach Monaten oder sogar Jahren die zytologische Diagnose bestätigt (81, 71, 28).

Die Treffsicherheit der unter Sicht entnommenen Proben zur histologischen Begutachtung dürfte zwar relativ hoch liegen, jedoch ist sie im Einzelfall keineswegs sicher abschätzbar.

Unter diesem Aspekt müssen vor allem die scheinbar falsch-positiven zytologischen Befunde gesehen werden:

Beim zytologisch diagnostizierten Differenzierungsgrad I liegt ihr Anteil im vorliegenden Krankengut bei 31,3%, beim Differenzierungsgrad II bei 20% und beim Differenzierungsgrad III bei 9,3%. Die Zunahme der Treffsicherheit mit sinkendem Differenzierungsgrad des Karzinoms wird durch viele Angaben in der Literatur bestätigt (12, 23, 70).

Trotzdem findet sich neben den zytologisch schwer diagnostizierbaren mittel- und vor allem hochdifferenzierten Tumoren auch bei den niederdifferenzierten Karzinomen ein beträchtlicher Anteil (9,3%) an Befunden, die durch die Histologie nicht bestätigt werden. Aus den obengenannten Gründen darf in solchen Fällen keinesfalls davon ausgegangen werden, dass die histologische

Diagnose den Beweis für das Nichtvorhandensein eines Karzinoms liefert, sondern der Befund muß durch regelmäßige Kontrollen überprüft werden.

Bei der Überprüfung der Treffsicherheit der Zytologie bezüglich der einzelnen Differenzierungsgrade eines Karzinoms wurden die Befunde, bei denen eine sichere Diagnose ausgesprochen worden war, mit denjenigen, die den hochgradigen Verdacht auf einen Tumor eines bestimmten Differenzierungsgrades äusserten, zusammengefasst.

Dabei fiel auf, dass eine sichere Diagnose im Gegensatz zur Verdachtsdiagnose beim hochdifferenzierten Karzinom nur in 18% der Fälle ausgesprochen werden konnte. Beim mitteldifferenzierten Karzinom entsprach der Anteil der sicheren Diagnosen 59% und beim niederdifferenzierten 88%. Diese Zahlen spiegeln sehr deutlich die Schwierigkeiten des Zytologen wider, beim hoch- und in geringerem Maß auch beim mitteldifferenzierten Tumor die Malignitätskriterien genau abzuschätzen und zu deuten.

Weniger anschaulich zeigte sich dies am vorliegenden Material bei der Berechnung der Treffsicherheit des zytologischen Befundes - verglichen mit dem histologischen Befund - bezüglich der einzelnen Differenzierungsgrade: Beim Differenzierungsgrad I wurde eine Übereinstimmung von 46,8%, beim Differenzierungsgrad II von 49,6% und beim Differenzierungsgrad III von 42,7% erzielt. Die Übereinstimmung mit der Histologie wird in der Literatur für den Differenzierungsgrad I etwa in der gleichen Größenordnung angegeben (vgl. Spezieller Teil dieser Arbeit), beim mittel- und vor allem beim niederdifferenzierten Tumor jedoch im allgemeinen höher; nur bei DROESE u. Mitarb. (1982) finden sich

ähnliche Ergebnisse (23), die aber im Gegensatz zu den vorliegenden eine gestaffelte Zunahme der Treffsicherheit mit abnehmender Differenzierung des Tumors zeigen.

Diese Staffelung läßt sich auch am vorliegenden Material dann nachweisen, wenn man als Grundlage nicht die genaue zytologisch-histologische Übereinstimmung der Differenzierungsgrade, sondern die zytologisch festgestellte Existenz eines Karzinoms ganz allgemein nimmt: beim zytologisch diagnostizierten Differenzierungsgrad I wird die Existenz eines Tumors in 68,7%, beim Differenzierungsgrad II in 80% und beim Differenzierungsgrad III in 90,7% histologisch bestätigt.

Schwierigkeiten in der zytologischen Beurteilung bereiten auch Präparate, die während einer lokalen zytostatischen Behandlung der Harnblase entstanden: An einem relativ kleinen Krankengut (n = 42) konnte ermittelt werden, dass zytologische Normalbefunde zwar in den meisten (5 von 7) Fällen, aber nicht mit ausreichender Zuverlässigkeit histologisch verifiziert werden können. Besondere diagnostische Probleme zeigten sich bei den zytologisch diagnostizierten hoch- und mitteldifferenzierten Tumoren, während bei den zytologisch niederdifferenzierten Tumoren die Karzinomdiagnose histologisch in allen Fällen bestätigt wurde.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Überprüfung von 100 Fällen, bei denen nach der Resektion eines Blasentumors eine zytologische Kontrolle vorgenommen wurde, deren Befund "kein Anhalt für ein Rezidiv" oder "Zystitis" lautete.

Die Histologie bestätigte nur in 65% der Fälle den tumornegativen Befund, während in 21% ein hoch-, in 8% ein mittel- und in 3% ein niederdifferenziertes Karzinom diagnostiziert wurde. Wieder zeigt sich am überproportional häufigen Anteil der hochdifferenzierten Tumoren in dieser Gruppe die Unsicherheit der Zytologie in diesen Fällen, was die Beobachtung von DROESE u. Mitarb. (1982) (23) bestätigt, dass ein Großteil der falsch-negativen Befunde auf Interpretationsfehler zurückzuführen ist. Auch auf die Schwierigkeiten, bei einer Zystitis die zytomorphologischen Zellveränderungen gegenüber einem hochdifferenzierten Karzinom abzugrenzen, wurde in der Literatur hingewiesen (111). Sie bestätigen sich im vorliegenden Kollektiv.

Bei 12,5% aller urinzytologischen Befunde im vorliegenden Material wurde die Diagnose "suspekte Zellveränderungen" gestellt. In 64 Fällen konnten sie mit einem gleichzeitigen histologischen Befund verglichen werden. Dieser wies in 50% ein Karzinom aus. Der Anteil der hochdifferenzierten Karzinome lag hierbei mit 36% wieder deutlich über dem Anteil, den GI-Tumoren am Gesamtgut der Karzinome stellen (23,4%), was erneut die Schwierigkeit bei der Festlegung der Diagnose "GI-Tumor" widerspiegelt. Im übrigen muß man davon ausgehen, dass eine Histologie - im Gegensatz zu der den Patienten viel weniger belastenden zytologischen Kontrolluntersuchung - nur bei denjenigen Patienten gemacht wurde, bei denen der klinische Verdacht auf ein Karzinom bestand. Dadurch erklärt sich auch die Tatsache, dass 37 Patienten entsprechend dem hohen Anteil von 58% des betreffenden Kollektives in der Zystoskopie einen sichtbaren Tumor aufwiesen.

Es liegt somit nahe, bei den Befunden mit "suspekten Zellveränderungen" im allgemeinen einen niedrigeren Anteil von Karzinomen zu erwarten als bei den hier vorgestellten, die mit einer histologischen Diagnose verglichen wurden.

Die große Zahl derjenigen Befunde, die auf "suspekte Zellveränderungen" lauteten oder eine Verdachtsdiagnose aussprachen (22,7% aller Befunde) und die damit weder den sicheren Ausschluß einer Erkrankung noch eine zielgerichtete Therapie erlaubten, gab zu der Frage Anlaß, wie die nachfolgende Diagnostik aussah, bzw. wie genau die vom Zytologen gegebenen Empfehlungen bezüglich weiterer Maßnahmen befolgt wurden. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle konnte das weitere Vorgehen verfolgt werden. Dabei zeigte sich, dass in 91,4% eine Kontrolluntersuchung stattfand. Die Entscheidung zwischen Gewebeentnahme zur histologischen Diagnostik oder Wiederholung der urinzytologischen Untersuchung war zwar durch die Empfehlungen der Untersucher beeinflusst, richtete sich aber im wesentlichen nach dem erwarteten Maß an Malignität des Krankheitsbildes: so wurden die Befunde, die "suspekte Zellveränderungen" beschrieben, in zwei Dritteln der Fälle zytologisch und der Rest histologisch kontrolliert, während bei den Patienten mit zytologischem Verdacht auf ein Karzinom der Anteil mit einer nachfolgenden histologischen Kontrolluntersuchung bei bis zu 54% lag.

Der hohe Prozentsatz (91,4%) an Kontrolluntersuchungen, die nach verdächtigen, nicht eindeutigen zytologischen Befunden vorgenommen wurden, zeigt, dass bei dem in dieser Arbeit beobachteten Krankengut eine zuverlässige Überwachung von Risikopatienten

stattfand. Eine gewisse Einschränkung ist möglich, da nur etwas mehr als die Hälfte der Fälle mit Verdachtsdiagnosen verfolgt werden konnten. Bei den übrigen Patienten war mangels weiterer Unterlagen nicht auszumachen, ob oder aus welchem Grund sie sich keiner Kontrolluntersuchung unterzogen.

Anhand eines besonders großen Kollektivs fand sich, dass die Zytologie wenig belastend und jederzeit wiederholbar ist und - vor allem bei prognostisch ungünstigen Tumorformen - eine überwiegend ausreichende Treffsicherheit besitzt.

Ihre Einschränkungen in bestimmten oben angeführten Fragestellungen sollten sowohl dem Zytologen als auch dem Kliniker bekannt sein. Deshalb ist eine diesbezügliche Aufklärungsarbeit als besonders dringlich anzusehen.

Sie betrifft hauptsächlich den Bereich verdächtiger zytologischer Befunde, hinter denen sich ein hoher Anteil tatsächlicher maligner Erkrankungen verbirgt. Diese Befunde werden jedoch leider noch zu selten durch weiterführende Untersuchungen ergänzt, wozu auch neue apparative Zusatzuntersuchungen wie z.B. die durchflußzytometrische DNS-Bestimmung zählen.

Insgesamt ist zu wünschen und erscheint gerechtfertigt, dass die Zytologie als eine u.a. durch diese Arbeit nachgewiesenermaßen aussagekräftige und für die Patienten so wenig belastende Methode als Routinediagnostik in der Urologie eine möglichst weite Verbreitung findet.

E. Zusammenfassung

Von Januar 1970 bis April 1983 wurden an der Urologischen Klinik der Universität München 8052 zytologische Untersuchungen der Prostata an 6052 Patienten und 3251 urinzytologische Untersuchungen an 1869 Patienten vorgenommen.

Anhand dieses Materials wurde der Stellenwert der zytologischen Diagnostik in der Urologischen Klinik untersucht.

Die Überprüfung der Zuverlässigkeit der zytologischen Untersuchung von Prostatagewebe gab folgendes Bild:

Zytologische Verlaufskontrollen beim Prostatakarzinom bestätigen in hohem Maße das maligne Geschehen, wenn auch bezüglich der einzelnen Differenzierungsgrade nur eine exakte Übereinstimmung des Malignitätsgrades von maximal 52% erzielt werden konnte. Die Gegenüberstellung von Metastasenhäufigkeit und Serumphosphatasen bei den verschiedenen Differenzierungsgraden zeigte, dass die Schwere des Krankheitsprozesses mit der abnehmenden Differenzierung des Tumors korreliert. Schwierigkeiten bei der Beurteilung traten beim zytologisch diagnostizierten hochdifferenzierten Karzinom auf: Verlaufskontrollen stimmten bei ihnen am seltensten überein (23,2%). Ausserdem betraf die insgesamt sehr niedrige Zahl von falsch-positiven zytologischen Befunden hauptsächlich den G I-Bereich, während sich andererseits G I-Karzinome überproportional häufig hinter Befunden, in denen "suspekte Zellveränderungen" beschrieben wurden, verbargen.

Die Überprüfung des Therapieerfolges bei hormonbehandelten Patienten zeigte, dass mit Auftreten regressiver Zellveränderungen erwartungsgemäß eine gewisse Unsicherheit in der Festlegung eines bestimmten Differenzierungsgrades bestand, dass aber das Karzinom und auch der Regressionsgrad in fast allen Fällen zuverlässig erkannt wurden. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen wurde im vorliegenden Krankengut nach einer Hormontherapiedauer von mehr als 12 Monaten noch bei fast einem Drittel der Patienten mit einem niederdifferenzierten Tumor ein sehr guter bis guter Hormoneffekt angegeben. Bei den Präparaten, in denen "suspekte Zellveränderungen" beschrieben wurden, bestand fast in der Hälfte der Fälle gleichzeitig eine Prostatitis. Der rektale Tastbefund der Patienten ähnelte der Gruppe mit einem hochdifferenzierten Karzinom. In 33,6% entpuppte sich der Befund in einer Kontrolluntersuchung als Karzinom.

Bei unbrauchbaren Präparaten oder Präparaten mit spärlichem Material wurde überdurchschnittlich häufig festgestellt, dass die betreffenden Patienten bereits eine transurethrale Resektion von Prostatagewebe in der Vorgeschichte aufwiesen (8%). Auch eine derbe Prostata wurde im rektalen Tastbefund häufiger als bei den anderen Befundgruppen erwähnt.

Eine mikroskopische Durchsicht von 200 Präparaten mit Beschreibung eines spärlichen Materials ergab, dass durchschnittlich 15 Zellgruppen zur Beurteilung vorhanden waren, dass aber bei schwierig diagnostizierbaren Krankheitsbildern (vor allem beim hochdifferenzierten Karzinom) auch noch größere Material-

mengen vom Zytologen subjektiv als spärlich bezeichnet wurden.

Bei der Überprüfung der Treffsicherheit der Urinzytologie wurden vor allem in engem zeitlichem Abstand erhobene histologische Befunde als Vergleichsgrundlage herangezogen.

Beim Blasenkarzinom konnte die zytologische Diagnose eines Tumors beim Differenzierungsgrad I in 68,7%, beim Differenzierungsgrad II in 80% und beim Differenzierungsgrad III in 90,7% histologisch bestätigt werden. Die exakte zytologisch-histologische Übereinstimmung bezüglich der einzelnen Differenzierungsgrade betrug maximal 49,6%. Die hochdifferenzierten Tumoren erwiesen sich auch hier zytologisch am schwersten zu diagnostizieren. In den meisten Fällen wurde nur der Verdacht auf ein hochdifferenziertes Karzinom ausgesprochen. Bei Kontrolluntersuchungen nach dem Befund "suspekte Zellveränderungen" waren G I-Tumoren überproportional häufig anzutreffen.

Zytologische Verlaufskontrollen nach lokaler Zytostatika-Behandlung der Harnblase erwiesen sich als besonders schwierig. Lediglich bei den niederdifferenzierten Tumoren bestätigte sich die Karzinomdiagnose zuverlässig.

Die Angaben über einen zytologisch sichtbaren Tumor korrelierten im allgemeinen mit den zytologischen Befunden, aber es wurde auch deutlich, dass weder das Vorhandensein noch das Fehlen eines sichtbaren Tumors erlauben, eine sichere Karzinomdiagnose zu stellen.

Die Überprüfung der Reaktion des Kliniklers auf zytologische Verdachtsdiagnosen, die einen hohen Anteil der Befunde (22,7%) stellen, ergab, dass in über 90% der Fälle eine Kontrollunter-

suchung vorgenommen wurde. Die Entscheidung zwischen Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung oder erneuter urinzytologischer Untersuchung war zwar durch die Empfehlungen der Untersucher beeinflusst, richtete sich aber im wesentlichen nach dem erwarteten Maß an Malignität der Erkrankung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die urologische Zytologie einen festen Platz in der Diagnose und Verlaufskontrolle urologischer Erkrankungen einnehmen kann. Künftige Anstrengungen sollten darauf gerichtet sein, der urologischen Zytologie entsprechend ihrer nachgewiesenen Bedeutung eine weite Verbreitung in der urologischen Klinik zu sichern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKERMANN, R. MÜLLER, H.-A.:
Der Wert der perinealen Stanzbiopsie zur Beurteilung des
histologischen Differenzierungsgrades des Prostata-Carci-
noms
Verh.Dtsch.Ges.Urol., 32. Tagung (1980), 79 - 81
2. ADOLPHS, H.-D., HELPAP, B.:
Ergebnisse der Chemoimmunprophylaxe bei oberflächlichen
Harnblasenkarzinomen
Urologe A (1982) 21, 29 - 33
3. AEIKENS, B., LIEDKE, C.-E.:
Untersuchungen zur Meßbarkeit und Objektivierbarkeit der
Urinzytologie durch ein hochauflösendes mikroskopzyto-
photometrisches Meßsystem
Urologe A (1982) 21, 98 - 101
4. ALLEGRA, S.R., FANNING, J.P., STREKER, J.F., COVERSE, N.M.:
Cytologic diagnosis of occult and "in situ" carcinoma of
the urinary system
Acta Cytol. (Baltimore) (1966) 10, 340 - 349
5. ALKEN, C.E., DHOM, G., STRAUBE, W., BRAUN, J.S., KOPPER, B.,
REHKER, H.:
Therapie des Prostatacarcinoms und Verlaufskontrolle (III)
Urologe A (1975) 14, 112 - 116
6. ALTWEIN, J.E., JACOBI, G.H.:
Hormontherapie des Prostatakarzinoms
Urologe A (1980) 19, 350 - 357
7. ANDERSON, W.A.D.:
Pathology
The C.V. Mosby Company St. Louis 1971
8. BAGSHAW, M.A.:
External Radiation Therapy of Carcinoma of the Prostate
Cancer (1980) 45, 1912 - 1921

9. BAUER, H.-W., SCHMIEDT, E.:
Wertigkeit eines immunenzymatischen Assays für die
prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) (E.C.3.1.3.2)
beim Prostatakarzinom. Methodik und erste klinische Er-
gebnisse.
Urologe A (1983) 22, 367 - 371

10. BEALE, L.:
The Microscope in its Application to Practical Medicine
2nd ed. London: Churchill, 1858

11. BELT, E., SCHRÖDER, F.H.:
Total Perineal Prostatectomy for Carcinoma of the Prostate
J. Urol. (1972), 107, 91 - 96

12. BEYER-BOON, M.E., DE VOOGT, H.J., van der VELDE, E.A.,
BRUSSE, J.A.M., SCHABERG, A.:
The Efficacy of Urinary Cytology in the Detection of
Urothelial Tumours
Sensitivity and Specificity of Urinary Cytology
Urol. Res. (1978) 6, 3 - 12

13. BICHLER, K.-H., HARZMANN, R., FLÖCHTER, S.H., ERDMANN, W.:
Fortschritte der transurethralen Elektroresektion des
Harnblasenkarzinoms
Urologe A (1982) 21, 3 - 8

14. BÜCKING, A.:
Grading des Prostatakarzinoms
Habilitationsschrift, Freiburg i. Br. 1980

15. BÜCKING, A., SOMMERKAMP, H.:
Histologisches Malignitäts-Grading des Prostatakarzinoms
Verh.Dtsch.Ges. Urol. 32 (1980), 63 - 65

16. BÜCKING, A.:
Zytologische Diagnostik der Prostata
Urologe A (1983) 22, 134 - 143

17. BYAR, D.P.:
The Veterans Administration cooperative Urological Research
Group's Studies of Cancer of the Prostate
Cancer (1973) 32, 1126 - 1130

18. CORREA, R.J., GIBBONS, R.P., CUMMINGS, K.B., MASON, J.T.:
Total Prostatectomy for Stage B Carcinoma of the Prostate
J. Urol. (1977) 117, 328 - 329
19. CULP, O.S., MEYER, J.J.:
Radical Prostatectomy in the Treatment of Prostatic Cancer
Cancer (1973) 32, 1113 - 1118
20. DHOM, G., HAUTUMM, B.:
Die Morphologie des klinischen Stadiums O des Prostata-
Carcinoms (incidental carcinoma)
Urologe A (1975) 14, 105 - 111
21. DHOM, G.:
Pathologie des Prostata-Carcinoms
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 32, (1980), 9 - 16
22. DOLL, R.:
The age distribution of cancer in man.
In: Thule International Symposia - Cancer and Aging p. 15
Stockholm: Nordiska Bokhandels Förlag 1968
23. DROESE, M., WOLTJEN, H.-H., ZIMMERMANN, A., SCHRÖTER, W.:
Treffericherheit, Grading und Ursachen diagnostischer Fehler
bei der zytologischen Diagnose des Blasenkarzinoms
Urologe A (1982) 21, 73 - 78
24. ESPOSTI, P.L.:
Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of
transrectal aspiration biopsy. A critical review of
1100 cases and a report of morphologic and cytochemical
studies.
Acta Cytol. (1966) 10, 182
25. ESPOSTI, P.L., FRANZEN, S., ZAJICEK, J., KOSS, L.G.:
Diagnostic cytology and its histopathologic bases.
Lippincott, Philadelphia, S. 565 (1968)
26. ESPOSTI, P.L.:
Cytologic Malignancy Grading of Prostatic Carcinoma by
Transrectal Aspiration Biopsy
Scand. J. Urol. Nephrol. (1971) 5, 199 - 209

27. ESPOSTI, P.L., ZAJICEK, J.:
Grading of transitional cell neoplasms of the urinary bladder from smears of bladder washings
Acta Cytol. (1972) 16, 529 - 537
28. ESPOSTI, P.L., EDSMYR, F., TRIBUKAIT, B.:
The Role of Exfoliative Cytology in the Management of Bladder Carcinoma
Urol. Res. (1978) 6, 197 - 200
29. FAUL, P., KLOSTERHALFEN, H., SCHMIEDT, E.:
Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie (Saug. bzw. Aspirationsbiopsie nach Franzén) der Prostata
Urologe A (1971) 10, 120 - 126
30. FAUL, P., PRETORIUS, M.:
Die cytologische Diagnose des Prostatacarcinoms und seine verschiedenen Malignitätsgrade
Urologe A (1973) 12, 259 - 267
31. FAUL, P., SCHMIEDT, E., KERN, R.:
Die prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades beim östrogenbehandelten Prostata-Carcinom
Urologe A (1978) 17, 377 - 381
32. FAUL, P., GOTTINGER, H., JOCHAM, D., SCHMIEDT, E.:
Kritische Betrachtungen zum derzeitigen diagnostischen Stellenwert der Prostatazytologie
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1980) 32, 53 - 56
33. FAUL, P.:
Diagnostische und prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades beim Prostatakarzinom
Urologe A (1983) 22, 127 - 133
34. FERGUSON, R.S.:
Prostatic Neoplasms. Their diagnosis by needle puncture and Aspiration
Am.J.Surg. (1930), 9, 507 - 511
35. FERGUSON, R.S.:
Recent advances in diagnosis of carcinoma of prostate
Can.Med.Assoc. J. (1933) 29, 497 - 501

36. FLOCHTER, St.H., HARZMANN, R., HLOBIL, H., ERDMANN, W.,
BICHLER, K.-H.:
Lokale Chemotherapie des Harnblasenkarzinoms
Urologe A (1982) 21, 24 - 28
37. FRANCKE, H.D.:
Strahlentherapie (Radiol. Onkologie)
Hrsg.: E. Scherer 11. Aufl. S. 619 - 652 Berlin 1980
38. FRANZEN, S., GIERTZ, G., ZAJICEK, J.:
Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal
aspiration biopsy: a preliminary report
Brit.J.Urol. (1960) 32, 193 - 196
39. FROMMÜLLER, H., ACKERMANN, R.:
100 radikale Prostatektomien. Eine kritische Analyse.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1980) 32, 138 - 140
40. GILLMANN, J. PRATES, M.D.:
Histological types and histogenesis of bladder cancer
in the Portuguese East African with special reference
to bilharzial cystitis.
In: Symposium on Cancer of the Urinary Bladder, p. 42
Cairo 1961
41. GUERRIERO, W.G., CARLTON, C.E., HUDGINS, P.T.:
Combined Interstitial and External Radiotherapy in the
Definitive Management of Carcinoma of the Prostate
Cancer (1980) 45, 1922 - 1928
42. HANASH, K.A., UTZ, D.C., COOK, E.N., TAYLOR, W.F., TITUS, J.L.:
Carcinoma of the prostate: a 15-year-followup
J.Urol. (1972) 107, 450 - 453
43. HARRIS, M.J., SCHWINN, C.P., MORROW, J.W., GRAY, R.L.,
BROWELL, B.W.:
Exfoliative cytology of the urinary bladder irrigation
specimen.
Acta Cytol. (1971) 15, 385 - 399
44. HEINAU, H., KNUTH, O., LONE, E., FRIEDLEN, U., KIRSTAEDTER, H.J.:
Vergleichende Untersuchungen der Saug- und Stanzbiopsie der
Prostata
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1973) 24, 256 - 260

45. HELPAF, B., STIENS, R., BROHL, P.:
The Proliferative Pattern of the Prostatic Carcinoma
before and under Hormonal Treatment
Z.Krebsforsch. (1976) 87, 311 - 320
46. HELPAF, B., OTTEN, J.:
Histologisch-cytologisches Grading von uniformen und
pluriformen Prostatacarcinomen.
Pathologe (1981) 3, 216 - 222
47. HENEY, N.M., SZYFELBEIN, W.M., DALY, J.J., PROUT, G.R.,
BREDIN, H.C.:
Positive urinary cytology in patients without evident
tumour
J.Urol. (1977) 117, 223 - 224
48. HOFSTETTER, A., SCHMIEDT, E., STAEHLER, G.:
Endovesikale Zerstörung von Blasentumoren mit dem Neodym-
YAG-Laser
Urologe A (1982) 21, 9 - 11
49. HOHBACH, Ch., DHOM, G.:
Proct. Int.Symp. on the Treatment of the Carcinome of
the Prostate.
Hrsg.: A. Rost u. U. Fiedler (1979) Berlin 7 - 13
50. HOHENFELLNER, R.:
Therapierichtlinien für das Prostatacarcinom;
In: Jacobi, G.H., Altwein, J.E. (Hrsg.):
Chemotherapie urologischer Malignome, München (1979), 66 - 72
51. HOHENFELLNER, R., ZINGG, E.J.:
Urologie in Klinik und Praxis, Stuttgart 1982
52. HUGGINS, C., STEVENS, R.E., HODGES, C.V.:
Studies on prostatic cancer; effects of castration
on advanced carcinoma of prostate gland.
Arch.Surg. (1941) 43, 209 - 223
53. JACOBI, G.H., ALTWEIN, J.E., KURTH, K.H., BASTINGS, R.,
HOHENFELLNER, R.:
Treatment of Advanced Prostatic Cancer with Parenteral
Cyproterone Acetate: A Phase III Randomised Trial
Brit. J. Urol. (1980) 52, 208 - 215

54. JAKSE, G., HOFSTADTER, F., MARBERGER, H.:
Wert der Harnblasenzytologie und Quadrantenbiopsie bei
oberflächlichen Blasenkarzinomen.
Akt.Urol. (1980) 11, 309 - 315
55. JEWETT, H.J.:
Significance of the palpable prostatic nodule
J.A.M.A. (1956) 160, 838 - 839
56. JOCHAM, D.:
Klinischer Verlauf und therapeutische Beeinflußbarkeit
des cytologisch diagnostizierten Prostatakarzinoms in
Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad
Diss. München 1975
57. JOCHAM, D., GOTTINGER, H. SCHMIEDT, E.:
Stellenwert der Urinzytologie in der urologischen Diagnostik
Ein 10-Jahres-Bericht
Urologe A (1982) 21, 79 - 83
58. JOCHAM, D., SCHMIEDT, E., GOTTINGER, H., FAUL, P., SCHMELLER, N.
LAIBLE, V.:
Die Prostatazytologie
Urologe A (1983) 22, 120 - 126
59. KASTENDIECK, H., BRESSEL, M.:
Vergleichende Analyse der klinischen und morphologischen
Klassifikation (Staging) von 165 Prostatakarzinomen nach
radikaler Prostatektomie
Urologe A (1980) 19, 331 - 339
60. KASTENDIECK, H.:
Morphologie des Prostatacarcinoms in Stanzbiopsien und
totalen Prostatektomien. Untersuchungen zur Frage der
Relevanz biotischer Befundaussagen.
Pathologie (1980) 2, 31 - 43
61. KELLER, A.J., VOLTER, D., BERTSCH, H.:
Die Wertigkeit zytomorphologischer Parameter unter der
Hormontherapie des Prostata-Karzinoms
Urologe A (1981) 20, 228 - 230
62. KISBENEDEK, L., PAJOR, L., BALOGH, F.:
Wertigkeit des rektalen Tastbefundes bei der Diagnostik
des Prostatacarcinoms.
Urologe A (1980) 19, 324 - 325

63. KLOSTERHALFEN, H.:
Die endokrine Behandlung des Prostatakarzinoms.
Vortrag, gelesen auf der XXIV. Tagung d. Deutschen
Gesellschaft für Urologie in Hannover v. 13. - 16.9.1972
64. KOSS, L.G., MELAMED, M.R., KELLY, R.E.:
Further cytologic and histologic studies of bladder lesions
in workers exposed to para-aminodiphenyl: progress report.
J. Nat. Cancer Inst. (1969) 43, 233 - 243
65. KOSS, L.G., BARTELS, P.H., SYCHRA, J.J., WIED, G.L.:
Computer Discriminant Analysis of Atypical Urothelial Cells
Acta Cytol. (1978) 22, 382 - 386
66. LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R.:
Prostatakarzinom: Wert der zytologischen Verlaufskontrollen
unter verschiedenen Therapiebedingungen.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1977) 29, 335 - 337
67. LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R.:
Komplikationen bei transrektaler Stanz- u. Feinnadelbiopsie
Therapiewoche (1978) 28, 1963 - 1966
68. LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R.:
Estracyt Therapy of Advanced Prostatic Cancer with special
Reference to Control of Therapy with Cytology and DNA
Cytophotometry.
Eur.Urol. (1980) 6, 111 - 115
69. LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R.:
Zytologische Therapiekontrolle des konservativ behandelten
Prostatakarzinoms. Klassifikation und klinische Bedeutung
Urologe A (1983) 22, 144 - 150
70. LOENING, S., NARAYANA, A., YODER, L., SLYMEN, D., WEINSTEIN, S.
PENICK, G., CULP, D.:
Longitudinal Study of Bladder Cancer with Cytology and
Biopsy
Brit.J.Urol. (1978) 50, 496 - 501
71. MARSHALL, V.V., SEYBOLT, J.F.:
Early detection but delayed appearance of a bladder tumor
J. Urol. (1977) 118, 175 - 176

72. MARX, F.J., STAEHLER, G., FAUL, P., SCHRAMM, W.:
Gerinnungsstörungen beim Prostatakarzinom
Urologe A (1975) 14, 127 - 131
73. Mc NEAL, J.E.:
Origin and development of carcinoma of the prostate
Cancer (1969) 23, 24 - 34
74. MELICOW, M.M.:
Cancer of the prostate: concept and guide lines in histological diagnosis
J. Urol. (1966) 95, 791 - 800
75. MENON, M., WALSH, P.C.:
Hormonal therapy for prostatic cancer;
in Murphy, G.P. Prostatic Cancer. PSG Publishing Company
Littletton (Mass.) 1979, 175 - 183
76. MICHIGAN, S., CATALONA, W.J.:
Ureteral Obstruction from Prostatic Carcinoma: Response to Endocrine and Radiation Therapy
J. Urol. (1977) 118, 733 - 738
77. MIHATSCH, M.J., MANZ, T., KNOSLI, C., HOFER, H.O., RIST, M., GUETO, R., RUTISHAUSER, G., ZOLLINGER, H.:
Phenacetinabusus III. Maligne Harnwegstumoren bei Phenacetinabusus in Basel 1963 - 1977
Schweiz.Med.Wschr. (1980) 110, 255 - 264
78. MILLER, L.S.:
Bladder Cancer. Superiority of Preoperative Irradiation and Cystectomy on Clinical Stages B 2 and C
Cancer (1977) 39, 973 - 980
79. MOHR, H.J.:
Die Zytologie in der Urologie
Diagnostik (1969) 2, 309 - 311
80. MULLER, H.-A., ALTENAUER, E., DHOM, G., FAUL, P., GOTTINGER, H., HELPAP, B., HOHBACH, C., KASTENDIECK, H., LEISTENSCHNEIDER, W.:
Über Klassifikation und Grading des Prostatacarcinoms
Verh.Dtsch.Ges.Path. (1980) 64, 609 - 611

81. MURPHY, W.M.:
Falsely positive urinary cytology: Pathologist's error or
preclinical cancer?
J. Urol. (1977) 118, 811 - 813
82. NAGEL, R.:
Das Prostatakarcinom in den verschiedenen Altersgruppen
Akt.Urol. (1974) 5, 25 - 32
83. NAGEL, R., LEISTENSCHNEIDER, W.:
Estracyt-Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarcinom
Urologe A (1983) 22, 162 - 166
84. ORANDI, A., ORANDI, M.:
Urine cytology in the detection of bladder tumor recurrence
J.Urol. (1976) 116, 568 - 569
85. PAPANICOLAOU, G.N., MARSHALL, V.F.:
Urine sediment smears as diagnostic procedure in cancer
of the urinary tract
Science (1945) 101, 500 - 506
86. PAPANICOLAOU, G.N.:
Cytology of the urine sediment in neoplasms of the urinary
tract. Presented at Am.Ass. of Genito-Urinary Surgeons.
Stockbridge, Mass. 1946
87. PROUT, G.R.:
Classification and staging of bladder carcinoma
Cancer (1980) 45, 1832 - 1841
88. REHN, L.:
Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern
Arch.klin.Chir. (1895) 50, 588 - 600
89. REICHBORN-KJENNERUD, S., HOEG, K.:
The value of urine cytology in the diagnosis of recurrent
bladder tumors. A preliminary report.
Acta Cytol. (1972) 16, 269 - 272
90. REUTER, H.J., SCHUCK, W.:
Die Nadelbiopsie der Prostata zur zytologischen Karzinom-
diagnostik. Erfahrungen in 1500 Fällen.
Z.Urol. Nephrol. (1971) 64, 857 - 862

91. RUBBEN, H., BUBENZER, J., BUKENKAMP, K., LUTZEYER, W.,
RATHERT, P.:
Grading of Transitional Cell Tumors of the Urinary Tract
by Urinary Cytology
Urol. Res. (1979) 7, 83 - 91
92. RUBBEN, H., DAHM, H.H., LUTZEYER, W.:
Rezidivhäufigkeit und Tumorprogression superficialer
Harnblasenkarzinome
Urologe A (1981) 20, 211 - 214
93. SCHMIEDT, E.:
Prostatabiopsie und -cytologie aus klinischer Sicht
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1973) 25, 260 - 263
94. SCHRODER, F.H., KOWOHL, K.:
Die Diagnose des frühen Prostatakarzinoms: rektale Unter-
suchung und Biopsie
Urologe A (1971) 10, 170 - 174
95. SCHUBERT, G.E., ZIEGLER, H., VÖLTER D.:
Vergleichende histologische und zytologische Untersuchungen
der Prostata unter besonderer Berücksichtigung oestrogenin-
duzierter Veränderungen
Verh.Dtsch.Ges.Pathol. (1973) 57, 315 - 318
96. SCHUBERT, G.E., STEINERT, M.:
Das Harnblasenkarzinom im Biopsiegut der vergangenen
50 Jahre
Urologe A (1978) 17, 361 - 366
97. SCHOLLER, J., WALTHER, V., STAEHLER, G., BAUER, H.-W.:
Beurteilung von Blasenwandveränderungen mit der intra-
vesikalen Ultraschalltomographie
Urologe A (1981) 20, 204 - 210
98. SENGE, Th., HOLSHOFF, Th., TUM, U., SCHENK, B., NEUMANN, F.:
Testosteronkonzentration im Serum nach subkapsulärer
Orchiektomie
Urologe A (1978) 17, 382 - 384
99. SILVERBERG, E.:
Cancer statistics, 1979
CA - A Cancer Journal for Clinicians (1979) 29, 6 - 21

100. SOLOWAY, M.S.:
The management of superficial bladder cancer
Cancer (1980) 45, 1856 - 1865
101. SOMMERKAMP, H., WANNENMACHER, M.:
Differentialindikation zur interstitiellen Strahlentherapie
des Prostatakarzinoms mit J-125
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1980) 32, 197 - 198
102. SPIELER, P., GLOOR, F., EGLE, N., BANDAUER, K.:
Cytological Findings in Transrectal Aspiration Biopsy
on Hormone- and Radio-Treated Carcinoma of the Prostate
Virchows Arch. A Path. Anat u. Histol. (1976) 372, 149-159
103. STAehler, W., ZIEGLER, H., VÖLTER, D.:
Zytodiagnostik der Prostata. Grundriß und Atlas
Stuttgart 1975
104. SULMONI, A., SPIESS, J., HAURI, D.:
Die Metastasierung des Blasenkarzinoms
Helv.Chir.Acta (1973) 40, 463 - 465
105. SZENDROI, Z., BALOGH, F.:
Der Prostatakrebs
Akadémiai Kiadó, Budapest (1965)
106. THORHOFF, J.W., JACOBI, G.H.:
Therapie, Nachbehandlung und Prophylaxe des Harnblasen-
karzinoms.
Onkologie (1980) 5, 248 - 254
107. TRIBUKAIT, B., ESPOSTI, P.L.:
Quantitative Flow-microfluorometric Analysis of the DNA
in Cells from Neoplasms of the Urinary Bladder: Corre-
lation of Aneuploidy with Histological Grading and the
Cytological Findings
Urol. Res. (1978) 6, 201 - 205
108. UICC (1979)
International Union Against Cancer: TNM-Klassifikation
der malignen Tumoren, Berlin 1979
109. VOETH, Ch., DROESE, M., STEUER, G.:
Erfahrungen mit dem zytologischen Grading beim Prostata-
karzinom
Urologe A (1978) 17, 367 - 370

110. de VOOGT, H.J., WIELENGA, G.:
Clinical aspects of urinary cytology
Acta cytol. (1972) 16, 349 - 351
111. de VOOGT, H.J., RATHERT, P., BEYER-BOON, M.E.:
Praxis der Urinzytologie
Überarbeitete Übersetzung der englischen Ausgabe
von P. Rathert, Berlin 1979
112. WALSH, P.C., JEWETT, H.J.:
Radical Surgery for Prostatic Cancer
Cancer (1980) 45, 1906 - 1911
113. WIEDERANDERS, R.E., STUBER, R.V., MOTA, C., O'CONNELL, D.,
HASLAM, G.J.:
Prognostic value of grading prostatic carcinoma
J.Urol. (1963) 89, 881 - 888
114. WHITMORE, W.F.:
Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer
Brit.J. Urol. (1980) 52, 1 - 9
115. ZIMMERMANN, A.:
Untersuchungen zur Automatisierung der Zytodiagnostik
des Harnblasenkarzinoms.
Urologe A (1982), 21, 92 - 97
116. ZINCKE, H.:
Die chirurgische Therapie des Prostatakarzinoms
Verh.Dtsch.Ges.Urol. (1980) 32, 33 - 40
117. ZINGG, E.J., BUDECKER, J., NAGEL, R., CAVALLI, F.:
Maligne Tumoren des Urogenitaltraktes beim Mann
Bern 1981

Danksagung

Herrn Professor Dr. E. Schmiedt möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Doiz.Dr. Jocham für seine zahlreichen Anregungen, seine freundliche Beratung und Unterstützung, und seine große Geduld bei der Ausführung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Barbara Ganzmann für ihre immer freundliche Mithilfe bei der Beschaffung der Unterlagen, bei Herrn Kube für die Ausführung der photographischen Arbeiten und schließlich bei Frau Rühling für die Reinschrift der Arbeit bedanken.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 9.6.1952 als Tochter des Kunsthistorikers Dr. Hans Wichmann und der Organistin Elsa Wichmann in Söcking bei Starnberg geboren.

Von 1958 - 1962 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Gymnasium in Starnberg, was ich 1971 mit dem Abiturzeugnis verließ.

Anschließend studierte ich in Freiburg i.Br., Wien und München die Fächer Klassische Archäologie, Kunstgeschichte und Alte Geschichte und legte im April 1977 die Magisterprüfung für die obengenannten Fächer ab. Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1977 an der Universität München und schloß es mit dem 3. Staatsexamen im Mai 1983 ab.

Seit 1981 entstand an der Urologischen Klinik der Universität München unter der Anleitung von Prof.Dr.E. Schmiedt und Priv.Doiz.Dr. Jocham die vorliegende Doktorarbeit. Vom 1.4. bis 31.12.84 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Chirurgie am Kreiskrankenhaus Fürstenzell; seitdem habe ich eine Assistenzarztstelle in der Anästhesie in der Rinecker-Klinik.

München, den 15.12.1985

Eva Wichmann

